



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Título
Compuestos homo y heterometalicos del grupo 11 con ligandos tipo terpiridina. Estudio de propiedades ópticas y biológicas
Autor/es
María Gil Moles
Director/es
José María López de Luzuriaga Fernández y María Concepción Gimeno Floría
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Química
Curso Académico



Compuestos homo y heterometalicos del grupo 11 con ligandos tipo terpiridina. Estudio de propiedades ópticas y biológicas, tesis doctoral de María Gil Moles, dirigida por José María López de Luzuriaga Fernández y María Concepción Gimeno Floría (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

- © El autor
- © Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2020
publicaciones.unirioja.es
E-mail: publicaciones@unirioja.es



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ÁREA QUÍMICA INORGÁNICA

**COMPUESTOS HOMO Y HETEROMETALICOS DEL GRUPO11
CON LIGANDOS TIPO TERPIRIDINA. ESTUDIO DE
PROPIEDADES ÓPTICAS Y BIOLÓGICAS.**

Memoria presentada en el Departamento de Química
de la Universidad de La Rioja para optar al
Grado de Doctor en Química
por la Licenciada

María Gil Moles

JOSÉ M^a LÓPEZ DE LUZURIAGA FERNÁNDEZ, Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de La Rioja, y

MARÍA CONCEPCIÓN GIMENO FLORIA, Profesora de Investigación en el Instituto de Investigación Mixto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (CSIC-Universidad de Zaragoza)

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada “*Compuestos homo y heterometálicos del grupo 11 con ligandos tipo terpiridina. Estudio de propiedades ópticas y biológicas*”, ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de La Rioja, área de Química Inorgánica, bajo nuestra dirección por la Licenciada María Gil Moles y autorizamos su presentación para que sea calificada como *Tesis Doctoral*.

Logroño, octubre 2019

Prof. Dr. José M^a López de Luzuriaga

Prof. Dr. M^a Concepción Gimeno

ÍNDICE

Resumen	1
Abreviaturas	3

INTRODUCCIÓN

1. Introducción	7
1.1 Metales del grupo 11	7
1.2 Ligandos derivados de terpiridina.....	10
1.3 Propiedades ópticas	14
1.4 Aspectos teóricos de las interacciones metalofílicas	17
1.5 Propiedades biológicas.....	19
1.6 Objetivos	26

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Capítulo 1.1: Síntesis de nuevos patrones metalofílicos y estudio de su luminiscencia.

1.1.1 Introducción	29
1.1.2 Derivados [$\{AuR_2\}Ag(4'-X-terpy)]_n$ (X = H, Cl, CH ₃ O, R = C ₆ F ₅ , C ₆ Cl ₂ F ₃ , C ₆ Cl ₅)	30
1.1.2.A Síntesis y caracterización	30
1.1.2.B Estudio de las propiedades ópticas de los compuestos 4–12	47
1.1.2.C Estudio teórico a nivel DFT y TD–DFT de los compuestos heterometálicos 4–12	55

Capítulo 1.2: Influencia del medio en nuevos patrones metalofílicos.

1.2.1 Introducción	75
1.1.2 Derivados [$\{Au(C_6F_5)_2\}Ag(terpy)]_n$	77
1.1.2.A Síntesis y caracterización	77

1.1.2.B Estudio de las propiedades ópticas de los compuestos 4a–4b ...	88
1.1.2.C Estudio en disolución del mecanismo de transformación.....	92

Capítulo 2.1: Compuestos de metales del grupo 11 con ligandos tipo terpiridina. Estudio propiedades antitumorales.

2.1.1 Introducción	111
2.1.2 Complejos de Cu(I)	113
2.1.2.A Síntesis y caracterización	113
2.1.2.B Estudios de estabilidad	117
2.1.3 Complejos de Ag(I).....	120
2.1.3.A Síntesis y caracterización	120
2.1.3.B Estudios de estabilidad	142
2.1.3.C Estudios biológicos.....	148
2.1.4 Complejos de Au(I).....	176
2.1.4.A Síntesis y caracterización	176

Capítulo 2.2: Compuestos de metales del grupo 11 con el ligando 4'-PPh₂-terpiridina: estudio propiedades antitumorales.

2.2.1 Introducción	187
2.2.2 Complejos de Cu(I) y Ag(I)	189
2.2.2.A Síntesis y caracterización	189
2.2.2.B Estudios de estabilidad	202
2.2.2.C Estudios biológicos.....	205
2.2.3 Complejos de Au(I).....	216
2.2.3.A Síntesis y caracterización	216
2.2.3.B Estudios de estabilidad	226
2.2.3.C Estudios biológicos.....	229

PARTE EXPERIMENTAL

1. Técnicas instrumentales y espectroscópicas	247
1.1. Análisis Elemental	247
1.2. Espectros de Infrarrojo.....	247
1.3. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	247
1.4. Espectros de masas.....	248
1.5. Difracción de Rayos X.....	248
1.6. Espectros de absorción UV-Vis	249
1.7. Espectros de luminiscencia. Determinación de tiempos de vida de emisión	249
1.8. Medidas de conductividad	249
2. Síntesis de reactivos	250
3. Síntesis de nuevos complejos	251
3.1 Síntesis $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1).	251
3.2 Síntesis $[\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (2).....	255
3.3 Síntesis $[\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (3)	257
3.4 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)\text{Ag}(\text{terpy})]_n$ (4).....	259
3.5 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2)_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]_n$ (5)	270
3.6 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2)\text{Ag}(\text{terpy})]_n$ (6)	274
3.7 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2]_n$ (7)	279
3.8 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2]_n$ (8)	284
3.9 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2)\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})]_n$ (9)	288
2.10 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2]_n$ (10)	292
2.11 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2]_n$ (11)	296
2.12 Síntesis $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2)\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2][\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]$ (12) .	300
2.13 Síntesis $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})][\text{BF}_4]$ (13).....	304

2.14 Síntesis [Cu(PMe ₃)(terpy)][BF ₄] (14).....	306
2.15 Síntesis [Cu ₂ (PPh ₃) ₂ (tetra-2-piridinilpirazina)][BF ₄] ₂ (15)	308
2.16 Síntesis [Cu ₂ (PMe ₃) ₂ (tetra-2-piridinilpirazina)][BF ₄] ₂ (16)	310
2.18 Síntesis [Ag(terpy)][BF ₄] (18)	312
2.19 Síntesis [Ag(4'-CH ₃ O-terpy)][BF ₄] (19).....	314
2.20 Síntesis [Ag(4'-Cl-terpy)][BF ₄] (20).....	316
2.21 Síntesis [Ag(PPh ₃)(terpy)][BF ₄] (21).....	318
2.22 Síntesis [Ag(PPh ₃)(4'-CH ₃ O-terpy)][BF ₄] (22)	321
2.23 Síntesis [Ag(PPh ₃)(4'-Cl-terpy)][BF ₄] (23)	324
2.24 Síntesis [Ag ₂ (PPh ₃) ₂ (tetra-2-piridinilpirazina)][BF ₄] ₂ (24).....	329
2.25 Síntesis [Ag(PMe ₃)(terpy)][BF ₄] (25).....	332
2.26 Síntesis [Ag(PMe ₃)(4'-CH ₃ O-terpy)][BF ₄] (26)	335
2.27 Síntesis [Ag(PMe ₃)(4'-Cl-terpy)][BF ₄] (27)	340
2.28 Síntesis [Ag ₂ (PMe ₃) ₂ (tetra-2-piridinilpirazina)][BF ₄] ₂ (28).....	345
2.29 Síntesis [Au ₂ (PPh ₃) ₂ (terpy)][BF ₄] ₂ (29).....	350
2.30 Síntesis [Au ₂ (PMe ₃) ₂ (terpy)][BF ₄] ₂ (30).....	352
2.31 Síntesis [Au ₄ (PPh ₃) ₄ (tetra-2-piridinilpirazina)][BF ₄] ₄ (31).....	354
2.32 Síntesis [Au ₄ (PPh ₃) ₄ (tetra-2-piridinilpirazina)][BF ₄] ₄ (32).....	356
2.33 Síntesis [Ag(PPh ₃)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (33)	358
2.34 Síntesis [Ag(PPh ₂ C ₆ H ₄ COOH)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (34).....	363
2.35 Síntesis [Ag(PMe ₃)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (35)	366
2.36 Síntesis [Cu(PPh ₃)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (36).....	369
2.37 Síntesis [Cu(PPh ₂ C ₆ H ₄ COOH)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (37)	372
2.38 Síntesis [Cu(PMe ₃)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (38).....	375
2.39 Síntesis [Au(PPh ₃)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (39)	378
2.40 Síntesis [Au(PPh ₂ C ₆ H ₄ COOH)(4'-PPh ₂ -terpy)][BF ₄] (40).....	380
2.41 Síntesis [AuCl(4'-PPh ₂ -terpy)] (41)	382
2.42 Síntesis [Au(Ph≡)(4'-PPh ₂ -terpy)] (42)	384
2.43 Síntesis [Au(Piri≡)(4'-PPh ₂ -terpy)] (43).....	386
2.44 Síntesis [Au(Ph-S-(CH ₂)≡)(4'-PPh ₂ -terpy)] (44).....	388
2.45 Síntesis [Au(S-pyrim)(4'-PPh ₂ -terpy)] (45)	390

2.46 Síntesis [Au(6-CH ₃ -2-S-Ura)(4'-PPh ₂ -terpy)] (46).....	392
2.47 Síntesis [Au(2-S-Cyt)(4'-PPh ₂ -terpy)] (47)	394
4. Estudio del tamaño molecular en disolución mediante 1H RMN PSGE	396
5. Estudio del tamaño molecular en disolución mediante Conductividad ..	401
6. Detalles computacionales	401
7. Ensayos biológicos	402
7.1 Medidas de citotoxicidad	402
7.2 Estudios de interacción de los complejos con ADN.....	403
7.3 Estudios muerte celular: Citometría de flujo	404
7.4 Estudios de inhibición enzimática	405

CONCLUSIONES

1. Conclusiones.....	409
-----------------------------	-----

BIBLIOGRAFIA

1. Bibliografía.....	415
-----------------------------	-----

RESUMEN

El presente trabajo está dedicado a la síntesis, caracterización y estudio de las propiedades que presentan nuevos compuestos homo y heterometálicos del grupo 11 con ligandos de tipo terpiridina.

Esta memoria se centra en dos aplicaciones que pueden presentar los derivados de metales del grupo 11: luminiscencia y propiedades biomédicas. Así, este estudio se ha dividido en dos grandes bloques. 1) Estudio de nuevos materiales luminiscentes, y 2) Estudio de la actividad antitumoral.

En el primero nos centramos en el estudio de nuevas rutas sintéticas en las que el ordenamiento de los metales estuviera controlado, así como en la influencia del medio para la obtención de diferentes patrones metalofílicos. Así, en el capítulo **1.1** se recoge la síntesis de nuevos complejos heterometálicos de Au(I) y Ag(I) con ligandos derivados de terpiridina, donde el ordenamiento metálico está dirigido hacia la obtención de nuevos patrones metalofílicos contrarios a la ley de Coulomb. La estrategia sintética se basa en el uso de ligandos neutros polidentados, en los que los heteroátomos dadores se encuentren próximos entre sí, con el fin de obtener compuestos con interacciones metal-metal soportadas por el ligando, y enfrentar estos complejos (ácidos) a compuestos aniónicos (básicos) en la proporción molar adecuada. Con esta estrategia se produce la reacción de neutralización de carga y es posible la obtención de compuestos heterometálicos en los que se obtiene un ordenamiento metálico controlado en el que no se respeta la ley de Coulomb. Así mismo, se estudia la influencia del uso tanto de diferentes ligandos perhalofenilo (C_6F_5 , $C_6F_3Cl_2$ y C_6Cl_5) como de distintos ligandos terpiridina (terpy, 4'-Cl-terpy y 4'-CH₃O-terpy) tanto a nivel experimental como teórico. Por otro lado, en este bloque también se realiza un estudio sobre la influencia del medio en la obtención de diferentes patrones metalofílicos (capítulo **1.2**). Se estudia como factores externos como el disolvente o la temperatura pueden afectar a la disposición estructural y, por consiguiente, a las propiedades ópticas del sistema.

En el segundo bloque se han sintetizado derivados homometálicos de Au(I), Ag(I) y Cu(I) con ligandos tipo terpiridina y se estudia su actividad antitumoral.

Así, en este apartado se ha llevado a cabo la síntesis, caracterización y estudio de la actividad biológica que presentan los compuestos de Au(I), Ag(I) y Cu(I) con ligandos

de tipo terpiridina en los cuales el sustituyente presente en el ligando puede tener o no la capacidad de coordinarse al ion metálico. El estudio de dichos compuestos se ha dividido en dos partes. En el capítulo **2.1** se ha llevado a cabo la síntesis de complejos homometálicos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) con los ligandos terpy, 4'-Cl-terpy y 4'-CH₃O-terpy y ligandos auxiliares P-dadores (PPh₃ y PMe₃). Se han realizado estudios de estabilidad y se han evaluado las propiedades biológicas que presentan los complejos frente a tres líneas celulares tumorales humanas A-549 (cancer de pulmón), HeLa (cancer cérvico uterino) y Jurkat (leucemia). También se han hecho estudios de selectividad empleando para ello células sanas (linfocitos T). Conjuntamente con el estudio de citotoxicidad, se han llevado a cabo estudios de interacción con ADN y citometría de flujo. En el capítulo **2.2** nos hemos centrado en la síntesis de derivados homometálicos del grupo 11 en estado de oxidación +1 con el ligando 4'-PPh₂-terpy y diferentes ligandos auxiliares como: cloruro, tioles alquinos y fosfinas. Se han llevado a cabo ensayos de citotoxicidad frente a tres líneas tumorales humanas HT-29 (adenocarcinoma colorectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma humano de mama con receptores de estrógenos y progesterona) y MDA-MB-231 (adenocarcinoma humano de mama sin receptores específicos). Además, se ha evaluado el mecanismo que presentan estos derivados mediante estudios de interacción con ADN y ensayos de inhibición enzimática.

ABREVIATURAS

General

RMN	Resonancia magnética nuclear
FT-IR	Transformada de Fourier para infrarojo
MS	Espectrometría de masas
UV-vis	Ultravioleta-visible
Λ_m	Conductividad molar
PM	Peso molecular
X	Ligando aniónico
L	Ligando neutro
R	Arilo
Me	Metilo
Ph	Fenilo
terpy	Terpiridina
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetil sulfoxido
THT	Tetrahidrotiofeno
Piri	Piridina
Cyt	Citosina
Ura	Uracilo
Pyrim	Pirimidina

En RMN

m	Multiplete
t	Triplete
d	doblete
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
s	Singlete
δ	Desplazamiento químico

J	Constante de acoplamiento
ppm	Partes por millón

<i>o-</i>	<i>orto</i>
<i>m-</i>	<i>meta</i>
<i>p-</i>	<i>para</i>

RMN	Resonancia magnética nuclear de gradientes pulsados de eco de espín
PSGE	nuclear de gradientes pulsados de eco de espín
r_H	Radio hidrodinámico

En IR

ν	Número de onda
ATR	Reflectancia total atenuada (<i>Attenuated Total Reflectance</i>)

En MS

m/z	masa/carga
MALDI	Desorción/ionización laser asistida por una matriz (<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>)
TOF	Tiempo de vuelo (<i>Time of Flight</i>)
DCTB	1,1-diciano-4-tbutilfenil-3-metilbutadieno
ESI	Ionización electro spray (<i>Electrospray Ionization</i>)

En Rayos-X

Goof	Bondad del ajuste (<i>Goodness of fit</i>)
Refl	Reflexiones
ρ_e	Densidad electrónica

PXRD Difracción de rayos-X de polvo (*Powder X-Ray Diffraction*)

En propiedades ópticas

ϵ Absortividad molar
A Absorción
 λ Longitud de onda
 λ_{em} Longitud de onda de emisión
 λ_{ex} Longitud de onda de excitación
 ϕ Rendimiento cuántico
 τ Tiempo de vida
em Emisión
ex Excitación

En cálculos teóricos

HOMO Orbital molecular ocupado más alto en energía (*Highest Occuped Molecular Orbital*)
LUMO Orbital molecular vacío más bajo en energía (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)
DFT Teoría del funcional de la densidad (*Density Functional Theory*)
TD-DFT Teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (*Time Dependent Density Functional Theory*)
S Singlete
T Triplete

SVP Potencial de núcleo efectivo de Stuttgart (*Stuttgart effective core potential*)

f Fuerza del oscilador
MLCT Transferencia de carga del metal al ligando (*Metal to ligand charge transfer*)

En Bioquímica

DMEM Medio esencial de Eagle modificado por Dulbecco
RPMI: Roswell Park Memorial Institut (medio enriquecido de cultivo celular)
IC₅₀ Concentración inhibitoria del 50% del crecimiento celular
V.C. Viabilidad Celular
ADN Ácido desoxirribonucleico
TrxR Tioireduxina Reductasa
MTT Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol
PBS Tampón fosfato salino (*Phosphate Buffer Saline*)
K_b Constante de interacción

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Metales del Grupo 11

El grupo 11 lo componen cobre (Cu), plata (Ag) y oro (Au), los tres existen en la naturaleza en su estado elemental ya que son relativamente inertes, por esta razón se conocen desde la antigüedad. Estos metales se caracterizan por ser dúctiles, maleables y muy buenos conductores eléctricos y térmicos.

Los metales del grupo 11, aunque sean considerados metales nobles, presentan una extensa química. Su configuración electrónica de valencia es $nd^{10}(n+1)s^1$ y podemos encontrarlos en diferentes estados de oxidación: Cu (desde 0 hasta +4), Ag (desde 0 hasta +3) y Au (-1, 0, +1, +3, +5). Para cada uno de los metales existen diferencias significativas respecto a la estabilidad de los diferentes estados de oxidación.

En el caso de cobre, los estados de oxidación más comunes son +1 y +2. Por supuesto, las estabilidades relativas de estos estados dependen de la naturaleza de los iones y los ligandos presentes. Los compuestos de Cu(II) son paramagnéticos, presentan una configuración electrónica de valencia $3d^9$ y sufren una fuerte distorsión de Jahn–Teller. Cu(I), por el contrario, es un catión de capa cerrada (configuración electrónica de valencia $3d^{10}$). Por lo tanto, son diamagnéticos e incoloros (excepto si existen transferencias de carga en la región del visible)^[1].

Por el contrario, la plata es químicamente menos reactiva que el cobre. El estado de oxidación más estable y común es +1, siendo necesarios oxidantes muy fuertes para obtener especies de Ag(II). El ion $Ag^{2+}(4d^9)$, al igual que sucedía con el cobre, sufre una fuerte distorsión Jahn–Teller en sus complejos. Por el contrario, existen una gran variedad de complejos de Ag(I) donde el número de coordinación depende del ligando, dándose multitud de geometrías. Los ligandos con átomos dadores como N, P, As, S, Se, O, etc. producen una gran variedad de complejos^[2].

El oro presenta un comportamiento muy diferente. Los estados de oxidación más comunes son +1 y +3. Es posible alcanzar el estado de oxidación +3 debido, en parte, a la desestabilización que sufren los orbitales 5d por los efectos relativistas; gracias a estos efectos el oro puede llegar a alcanzar incluso el estado de oxidación +5. Los compuestos de Au(III) son diamagnéticos ($5d^8$) y la gran mayoría tienen una estructura planocuadrada.

Por el contrario, las especies de Au(I) ($5d^{10}$) suelen presentar una coordinación lineal, esta tendencia viene dada por la pequeña diferencia energética entre los orbitales s , p y d dando lugar a hibridaciones eficientes de tipo s/p o s/d . También existen complejos de Au(I) tricoordinados, con entorno trigonal plano, o tetracoordinados que, generalmente, presentan entorno tetraédrico^[2,3].

Se han mencionado los efectos relativistas para explicar la capacidad que presenta el oro para alcanzar altos estados de oxidación. Los elementos posteriores a los lantánidos poseen un número significativo de protones, por lo que los electrones están sometidos a una gran carga nuclear; por tanto, tenemos que considerar a estos electrones según la teoría relativista y no según la teoría clásica. Así, en los átomos más pesados los electrones más internos aumentan su velocidad y, por lo tanto, su masa, lo que se traduce en una contracción del radio atómico. Esto conduce a una mayor estabilización de los orbitales s y, en menor medida, de los orbitales p , a la vez que se produce una desestabilización de los electrones en los orbitales d y f , debido a que sufren un mayor apantallamiento por la contracción de las capas anteriores. En la figura 1 (izquierda) se muestra la energía de los orbitales $5d$ y $6s$ considerando los efectos relativistas y sin considerarlos^[4].

Cuando se calcula la relación entre el radio atómico que resulta al tener en cuenta los efectos relativistas y el radio no relativista obtenemos una gráfica para la cual el oro alcanza el valor mínimo^[5] (ver figura 1 derecha), indicando así la gran importancia de estos efectos en el oro y, como hemos visto anteriormente, la influencia de dichos efectos en la química que presenta. Una de las principales características que presenta el oro(I) y que también aparece en elementos de capa cerrada es la *metalofilia*^[6], es decir, la propiedad que presentan algunos metales a situarse a distancias más cortas que la suma de sus radios de van der Waals en sus compuestos. El elemento en el que primero se observaron este tipo de interacciones fue el Au(I), denominándose *aurofilia*^[7-9] a este hecho. Posteriormente, se observó que este comportamiento se extendía a otros metales con configuración electrónica de capa cerrada Cu^+ , Ag^+ y Hg^{2+} ^[10-12] todos ellos isoelectrónicos al Au^+ (d^{10}) y a metales como el Tl^+ y Pb^{2+} ^[13,14] con configuraciones $d^{10} s^2$ que si bien no son isoelectrónicos con Au(I), también se consideran de capa cerrada. Estas interacciones metalofílicas tienen gran importancia en la química supramolecular y de coordinación pudiendo ser homometálicas (M–M) o heterometálicas (M–M') y dando lugar a geometrías, en ocasiones, muy particulares.

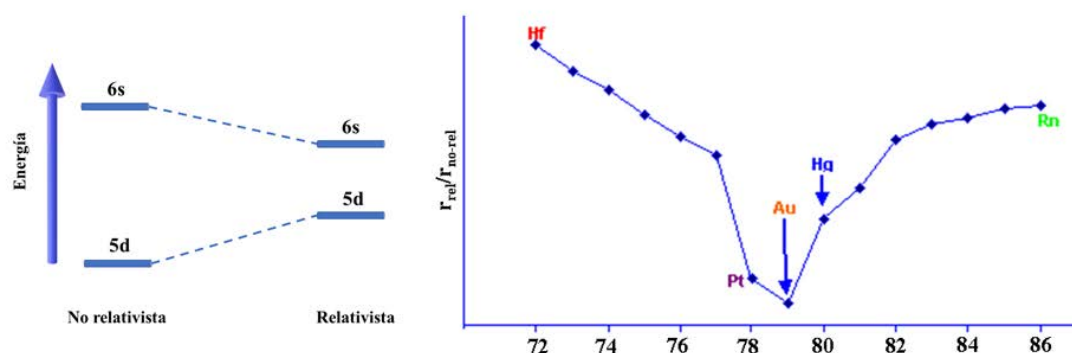


Figura 1: (Izquierda), variación energética de los orbitales 5d y 6s del oro considerando y sin considerar los efectos relativistas. (Derecha), fracción $r(r)_{relativista} / r(r)_{no-relativista}$ frente al número atómico para los electrones 6s.

En este trabajo, nos centraremos en la química que presentan los elementos del grupo 11 en estado de oxidación +1, dado que este estado de oxidación es relativamente estable en los tres elementos. Así mismo, los metales del grupo 11 presentan importantes aplicaciones en diversos campos como la catálisis^[15], la medicina^[16] y materiales con propiedades ópticas como la luminiscencia^[17], siendo esta característica en muchos casos producto de las interacciones metalofílicas.

1.2 Ligandos derivados de terpiridina

Como hemos visto anteriormente, los metales del grupo 11 son muy versátiles y pueden tener aplicaciones en multitud de campos. Por este motivo, decidimos centrar nuestros estudios en la utilización de ligandos que nos permitieran mantener esa versatilidad como pueden ser los ligandos tipo terpiridina.

El ligando 2,2':6'2''-terpiridina consta de tres heterociclos de piridina deficientes en electrones lo que hace que este ligando tenga características σ -dadoras y π -aceptoras. Los ligandos terpiridina son N-dadores con tres posiciones de coordinación ($N^{\wedge}N^{\wedge}N$), son ligandos tipo pinza que pueden actuar como quelato, lo que ayuda a la estabilización de los complejos.

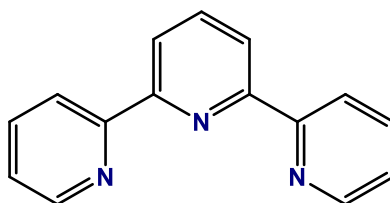


Figura 2: 2,2':6'2''-Terpiridina.

El efecto quelato es un efecto de estabilización entrópica y como señaló Schwarzenbach en 1952 ^[18]: *La única diferencia en el equilibrio de sustitución de dos ligandos monodentados por un ligando bidentado es que a la derecha de la ecuación hay más partículas que a la izquierda.*

El ligando terpiridina es un ligando ampliamente estudiado dado su fuerte carácter π -aceptor, forma complejos muy estables con una gran variedad de metales. Housecroft y Constable^[19-22] exploraron ampliamente la química de la coordinación terpy-metal. Desde entonces se ha producido un gran desarrollo de este tipo de complejos con multitud de aplicaciones en campos tan diversos como la catálisis^[23], la nanotecnología^[24], materiales luminiscentes^[25] y la medicina^[26], entre otros.

Si nos centramos en la química de la coordinación de los ligandos tipo terpiridina con metales del grupo 11 encontramos que existen una gran cantidad de compuestos de Cu(II) con ligandos terpiridina^[27-29]. Cuando se trata de compuestos de Cu(I) su número es significativamente menor y, generalmente, aparecen estabilizados con ligandos auxiliares de tipo fosfina. Uno de los primeros compuestos de Cu(I) con ligandos terpiridina que se

sintetizo fue $[\text{Cu}(\text{terpy})(\text{PPh}_3)_2]^+$ en 1994 por Eric W. Ainscough y colaboradores^[30] (ver figura 3). Posteriormente, se han sintetizado más compuestos de este tipo como por ejemplo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{Fcterpy})]\text{NO}_3$ ^[31] y $[\text{Cu}(\text{terpy})(\text{POP})]\text{PF}_6$ ^[32].

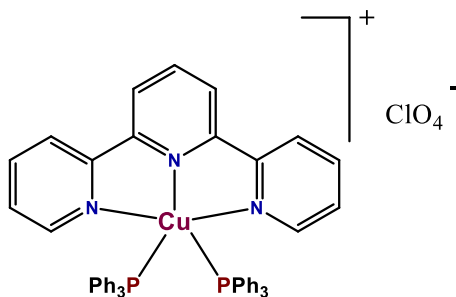


Figura 3: $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{terpy})]\text{ClO}_4$.

Por el contrario, existen gran variedad de compuestos de $\text{Ag}(\text{I})$ con ligandos derivados de terpiridina. En las últimas décadas se ha producido un gran auge de la química supramolecular y de coordinación con especies de plata (I) y ligandos polidentados como la terpiridina, puesto que proporcionan una gran diversidad estructural: lineal, tetraédrica, plano cuadrada, bipirámide trigonal, entre otras^[33-37]. Además, tienen la capacidad de generar interacciones del tipo $\text{Ag}-\text{Ag}$, $\text{Ag}-\pi$, $\pi-\pi$ etc., las que a su vez son responsables de la formación de especies mono o polinucleares que presentan aplicaciones muy interesantes como catalizadores^[38], materiales luminiscentes^[39], fármacos^[40], etc. Uno de los primeros trabajos en los que se obtuvieron especies de plata con ligandos terpiridina en el que aparecen todas las interacciones nombradas anteriormente lo realizaron White y colaboradores en 1994. En este describieron el compuesto $[\text{Ag}_3(\text{terpy})_4][(\text{MeCN})\text{Ag}(\text{terpy})](\text{ClO}_4)_4$ con cationes helicoidales cuasi-centrosimétricos (ver figura 4)^[41].

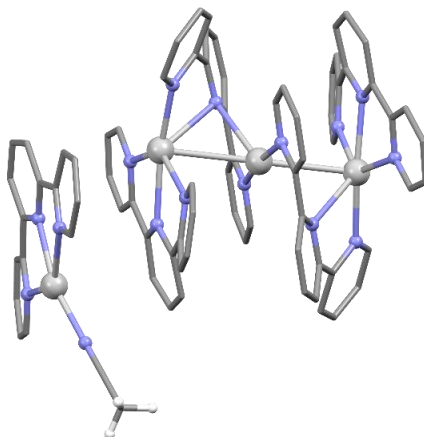


Figura 4: Estructura cristalina $[\text{Ag}_3(\text{terpy})_4][(\text{MeCN})\text{Ag}(\text{terpy})](\text{ClO}_4)_4$ a la que se le han eliminado los hidrógenos y el contraión ClO_4 por claridad.

En el caso del oro ocurre algo similar al cobre, existen multitud de complejos terpiridina–Au(III)^[42-44]. En cambio, no hay muchos ejemplos de terpiridina con Au(I); la explicación a esta escasez de compuestos puede deberse a la moderada afinidad que presentan los centros de Au(I) por el nitrógeno. Esta baja afinidad que presentan los complejos de Au(I) por ligandos N–dadores se demuestra en un estudio que compara la influencia *trans* ejercida por diferentes ligandos dadores en compuestos del tipo $[\text{AuPR}_3\text{L}]$ (L = ligando dador). Los resultados que se obtuvieron de este estudio indican un orden de afinidad en función del heteroátomo $\text{Si} \sim \text{P} > \text{C} > \text{S} > \text{Cl} > \text{N} > \text{O} > \text{F}$ ^[45]. Teniendo en cuenta este estudio, no es de extrañar que la gran mayoría de compuestos de Au(I)–terpy aparezcan estabilizados con ligandos auxiliares que contengan estos átomos dadores, favoreciendo la estabilización de este tipo de compuestos. Así, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, la afinidad del oro (I) por los átomos de nitrógeno puede incrementarse si se une al átomo de oro un ligando de naturaleza π -aceptora, lo cual disminuirá la densidad electrónica del metal, favoreciendo la coordinación de un ligando básico. Esto explica que muchos de los compuestos de oro con ligandos N-dadores que se han sintetizado se encuentran unidos también a ligandos tipo fosfina^[45]. Como se ha mencionado anteriormente, apenas existen complejos de Au(I) coordinados a ligandos de tipo terpiridina; uno de los pocos ejemplos que encontramos en la bibliografía es el compuesto $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{Fcterpy})](\text{OTf})$ ^[31] (ver figura 5 izquierda). En este sentido, en nuestro grupo de investigación se han sintetizado multitud de complejos de Au(I) empleando ligandos perhalofenilo, estos ligandos poseen un carácter de tipo σ -dador π -

aceptor debido, por un lado, a que la alta electronegatividad de los halógenos retira densidad electrónica del metal, y por otro, a que los anillos perhalofenilo presentan orbitales π^* que pueden interactuar con los orbitales d ocupados del metal produciéndose retrodonación $M \rightarrow Ar$ ^[46]. Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación se sintetizó el derivado $[Au(C_6F_5)(\eta^1\text{-terpy})]$ ^[47] (figura 5 centro), y en la bibliografía podemos encontrar derivados similares, como es el caso del compuesto $[Au_3(C_6F_5)_3(\eta^3\text{-Fcterpy})]$ ^[48] (figura 5 derecha), que es el primer ejemplo en el que un ligando terpiridina sustituido está coordinado a tres centros de oro y con los centros de oro manteniendo interacciones aurofílicas.

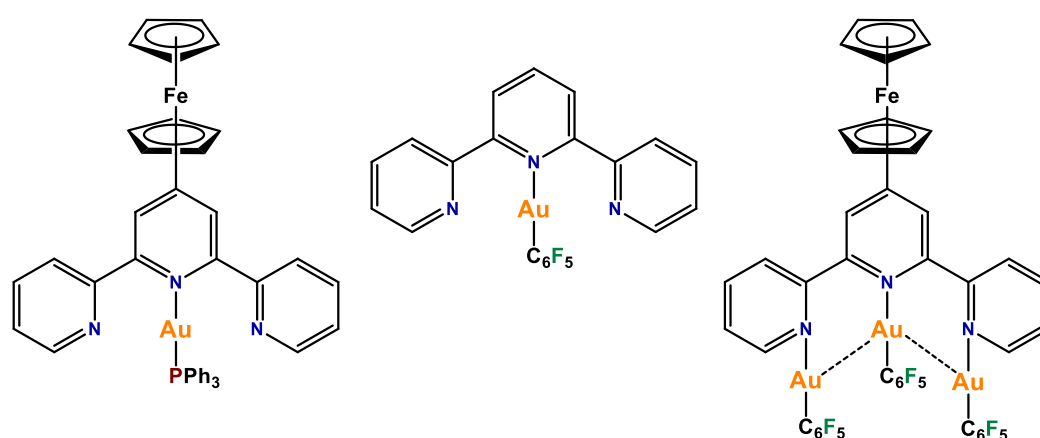


Figura 5: (Izquierda) $[Au(PPh_3)(\eta^1\text{-Fcterpy})](OTf)$. (Centro) $[Au(C_6F_5)(\eta^1\text{-terpy})]$, (Derecha) $[Au_3(C_6F_5)_3(\eta^3\text{-Fcterpy})]$.

Como hemos visto, los complejos formados por los metales del grupo 11 en estado de oxidación +1 y ligandos derivados de terpiridina presentan multitud de aplicaciones y, además, son relativamente escasos, por lo que se abre un campo de estudio muy interesante.

En este trabajo, nos centraremos en dos de las aplicaciones que presentan este tipo de compuestos. i) Estudio de nuevos materiales luminiscentes. ii) Estudio de la actividad antitumoral.

1.3 Propiedades ópticas

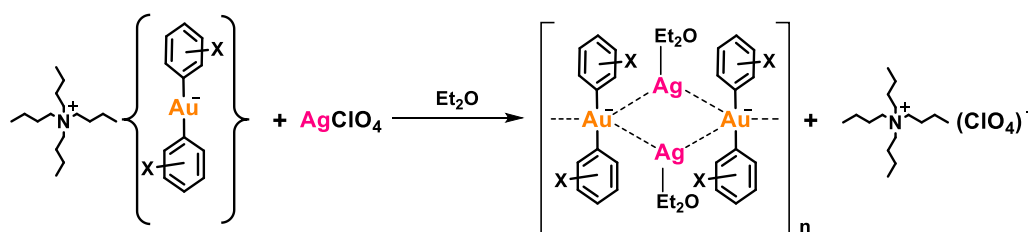
Durante los últimos años se ha producido un gran desarrollo en la investigación de compuestos que contienen interacciones metal-metal. Este hecho se debe, principalmente, a las propiedades ópticas que presentan y, por tanto, a sus aplicaciones en la química del estado sólido como, por ejemplo, LEDs o sensores selectivos de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) [49-52]. Como ya se ha comentado anteriormente, las interacciones metalofílicas se producen entre metales de capa cerrada (d^8 , d^{10} , $d^{10} s^2$), por lo que los elementos del grupo 11 en estado de oxidación +1 (d^{10}) son los candidatos perfectos para estudiar este tipo de interacciones. Además, el oro fue el primer elemento en el que se observaron interacciones metal-metal, y se ha confirmado que la metalofilia decrece en el orden $Au > Ag > Cu$ [53].

Se han desarrollado diferentes estrategias para la síntesis de compuestos con interacciones metalofílicas: por un lado, pueden utilizarse ligandos puente con diferentes heteroátomos dadores de densidad electrónica, los cuales se coordinan a los centros metálicos obligando así a éstos a colocarse a distancias menores a la suma de sus radios de Van der Waals, obteniéndose interacciones metal-metal soportadas por el ligando; otra opción consiste en, obtener interacciones metalofílicas utilizando una estrategia ácido-base en la que se emplean compuestos básicos de oro como $[NBu_4][AuR_2]$ ($R=C_6F_5$, $C_6F_3Cl_2$, C_6Cl_5 , $o-C_6BrF_4$, $p-C_6BrF_4$, $o-C_6F_4I$, $p-C_6F_4I$...) frente a sales ácidas de otros metales de capa cerrada ($AgClO_4$, $TlPF_6$, etc). Así, con este tipo de reacciones es posible la obtención de complejos con interacciones metalofílicas no soportadas.

Teniendo en cuenta esta última estrategia, nuestro grupo de investigación ha centrado una de sus líneas de trabajo en la síntesis de derivados que presentan interacciones Au-Au y Au-M no soportadas. Así, siguiendo la estrategia ácido-base mencionada y utilizando como sustrato básico compuestos de oro(I) del tipo $[AuR_2]^-$ con sales ácidas de plata como $AgClO_4$ se obtienen compuestos con interacciones Au-Ag no soportadas.

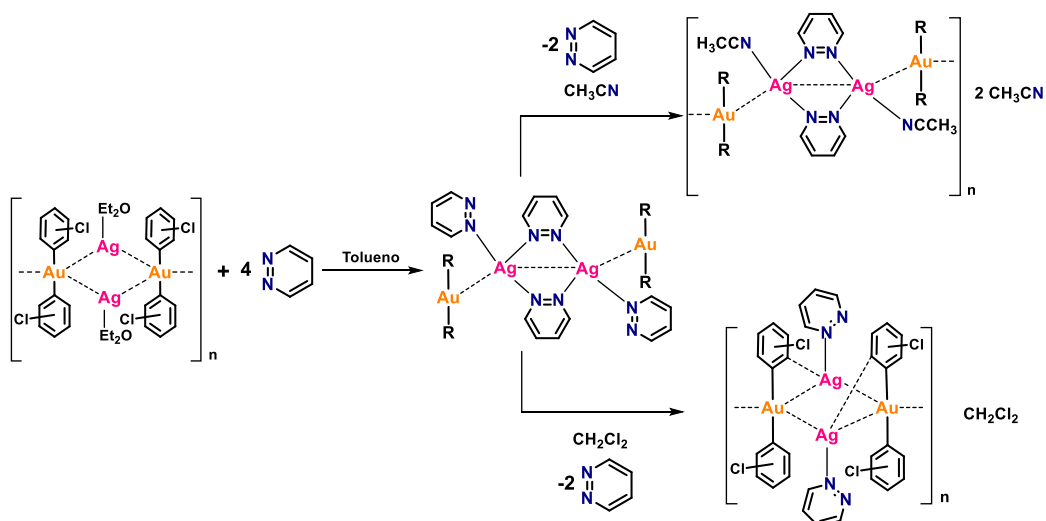
Mediante esta estrategia se han conseguido obtener un gran número de compuestos con interacciones metalofílicas no soportadas. Estos estudios han demostrado que los ligandos de tipo perhalofenilo (C_6F_5 , $C_6F_3Cl_2$, C_6Cl_5 , etc) confieren alta estabilidad termodinámica y oxidativa a los complejos de los que forman parte. Este tipo de compuestos de oro presenta un exceso de densidad electrónica sobre este centro metálico que lo hace un candidato excelente para formar compuestos con interacciones metalofílicas [54]. Los

responsables de la basicidad que presentan los centros de oro son los grupos perhalofenilo unidos a éstos, por lo que al variar los halógenos presentes en el arilo con diferente electronegatividad y las diferencias de tamaño de los halógenos pueden producir variaciones en el tipo y en la fortaleza de las interacciones con los sustratos ácidos, así como en sus estructuras y en las propiedades ópticas que presentan, siempre y cuando estén relacionadas con las interacciones metalofílicas^[55-59].



Ecuación 1: Estrategia sintética ácido–base para obtención de compuestos con interacciones metalofílicas no soportadas.

Este tipo de complejos, que tienen una estructura tetracoordinada como la mostrada en la ecuación 1, pueden reaccionar con ligandos neutros para dar compuestos del tipo $[Au_2Ag_2(R)_4(L)_x]_n$, (L = ligando neutro, X = 2 ó 4, R = arilo). Un ejemplo significativo es el que se ha descrito recientemente en nuestro grupo de investigación. En este se describe la síntesis de un derivado de estequiometría $[Au_2Ag_2(C_6Cl_5)_4(\mu_2-C_4H_4N_2)_2(C_4H_4N_2)_2]$ en el que el ligando neutro utilizado es piridacina, un ligando N–dador bidentado. El derivado heterometálico obtenido es extremadamente sensible a la presencia de disolventes de distinta naturaleza como son acetonitrilo y diclorometano. La interacción de dicho compuesto con los disolventes mencionados produce una transformación en la que se obtienen dos nuevos complejos heterometálicos de Au–Ag: $[Au_2Ag_2(C_6Cl_5)_4(\mu_2-C_4H_4N_2)_2(CH_3CN)_2]_n \cdot 2CH_3CN$ y $[Au_2Ag_2(C_6Cl_5)_4(C_4H_4N_2)_2]_n CH_2Cl_2$ (Esquema 1)^[60].



Esquema 1: Esquema reacción de los complejos heterometálicos de Au–Ag con piridina como ligando neutro

Los cambios producidos en la disposición estructural dan lugar a importantes cambios en las emisiones luminiscentes que presentan este tipo de compuestos. De este modo, quedó demostrada la importancia del control en el número y disposición estructural de las interacciones metalofílicas en las propiedades ópticas.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, uno de los objetivos de este trabajo, será el diseño de nuevas rutas sintéticas destinadas al control de las interacciones metalofílicas y por consiguiente de las propiedades ópticas que presentan.

1.4 Aspectos teóricos de las interacciones metalofílicas

Interacción metalofílica^[6] es el término utilizado para describir las interacciones que aparecen entre metales de capa cerrada que se sitúan a distancias menores a la suma de sus radios de Van der Waals. Este concepto es la extensión del término aurofilia^[7-9], que describe las interacciones que aparecen entre átomos de Au(I), centros entre los cuales se describió por primera vez este tipo de interacciones. Al principio, la naturaleza de la aurofilia generó gran controversia, ya que los centros de oro(I) tienen una configuración electrónica de capa cerrada y, desde el punto de vista del enlace covalente convencional, no se esperaría ninguna interacción. Por otro lado, considerando un enlace iónico, las interacciones entre las cargas eléctricas +1 de los cationes de oro a distancias cortas deberían repelerse y no atraerse según la ley de Coloumb.

Los estudios computacionales llevados a cabo sobre modelos teóricos de compuestos de oro(I) dejaron patente la importancia de introducir los efectos de correlación electrónica en el desarrollo de los cálculos teóricos, ya que sólo de esta forma se conseguía reproducir el fenómeno de la aurofilia^[61]. De este modo, el origen de estas interacciones fue atribuido a los efectos de correlación electrónica y, más concretamente, a la parte dispersiva (Van der Waals) de los mismos^[62]. Gracias a estos cálculos se ha podido determinar la energía asociada a las interacciones aurofílicas, llegando a la conclusión de que son similares en energía a los enlaces de hidrógeno (30-50 kJ·mol⁻¹), es decir, mucho mayor de lo esperado teniendo en cuenta lo comentado anteriormente.

Las interacciones metalofílicas se pueden clasificar en dos grandes grupos, estas son interacciones soportadas o no soportadas, tal y como se ha comentado en la introducción general. Las primeras son aquellas en las que uno o más ligandos actúan como puente entre los centros metálicos, forzando a que éstos se aproximen entre sí hasta una distancia determinada por la longitud y flexibilidad del ligando puente. En cambio, las interacciones no soportadas son aquellas que se forman sin el refuerzo de ligandos puente y que pueden ser controladas mediante la elección de los ligandos coordinados a los centros metálicos.

Otro punto a tener en cuenta es la carga formal de todo el compuesto. Así, compuestos aniónicos de Au(I) pueden reaccionar con sales metálicas en las que el catión metálico está acompañado de aniones no coordinantes. Este tipo de reacciones se definen como reacciones de neutralización ácido-base y conducen a compuestos donde las

interacciones metalofílicas no soportadas se refuerzan mediante la atracción electrostática que sufren la parte aniónica y catiónica del complejo resultante. Mediante este tipo de reacciones es posible sintetizar compuestos que presentan interacciones metalofílicas entre centros de capa cerrada ($d^{10}-d^{10}$, $d^{10}-d^{10} s^2$) como por ejemplo, Au(I), Ag(I), Tl(I), Hg(II), Bi(III), Cu(I) o Pb(II)^[63-68]. En este tipo de derivados la disposición estructural más habitual es un ordenamiento alternado positivo–negativo (ver figura 6 izquierda), que pueden dar lugar a moléculas discretas, polímeros unidimensionales o incluso redes bi o tridimensionales. Por otro lado, cabría esperar que una disposición positivo–positivo o negativo–negativo no fuera estable, dado que las fuerzas repulsivas podrían ser más fuertes que las fuerzas atractivas (fuerzas dispersivas junto con efectos relativistas) entre los centros metálicos. Por lo tanto, la obtención de este tipo de ordenamiento es un reto muy interesante y que puede ser un paso adelante en el estudio y comprensión de las interacciones metalofílicas.

Nuestro grupo de investigación está especializado en la síntesis de compuestos metálicos con interacciones metalofílicas no soportadas, y entre ellas, se han obtenido secuencias metálicas que no cumplen la ley de Coulomb como $M^+-Au^--Au^--M^+$ ($M = Cu, Ag, Tl$)^[69-71]. Sin embargo, estos patrones se obtuvieron de forma no intencionada, siendo resultado de las condiciones de reacción (ver figura 6 derecha).

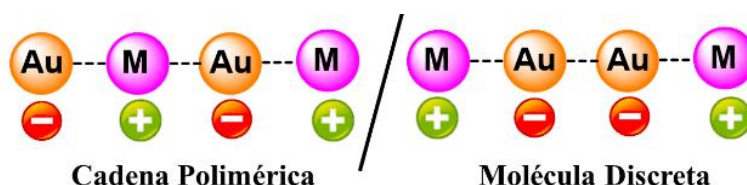


Figura 6: Esquema de interacciones Au–M ($M = Cu, Ag, Tl$)

Así, un objetivo adicional que llevaremos a cabo en la síntesis de complejos heterometálicos con ligandos tipo terpiridina será el estudio teórico de las interacciones metalofílicas, particularmente en aquellos casos en los que el ordenamiento metálico sea desconocido o peculiar por sus características electrónicas no habituales.

1.5 Propiedades biológicas

En las últimas décadas, se ha producido un gran desarrollo de la química inorgánica medicinal, ya que la síntesis de complejos metálicos ofrece mayores posibilidades para el diseño de agentes terapéuticos que los compuestos orgánicos.

Numerosos iones metálicos desempeñan un papel vital en los sistemas biológicos y actualmente muchos medicamentos a base de metales se administran de forma rutinaria tanto para diagnóstico como para el tratamiento de diferentes enfermedades. En este sentido, destaca la búsqueda de nuevos fármacos contra el cáncer dada la creciente amenaza de esta enfermedad en la sociedad actual.

La principal ventaja del uso de fármacos derivados de complejos metálicos frente al uso de fármacos orgánicos es la capacidad que presentan los metales para variar el número de coordinación, la geometría y los estados de oxidación. Además, los metales pueden cambiar las propiedades farmacológicas de los complejos orgánicos. Los fármacos que involucran metales pueden dividirse en siete categorías^[72] dependiendo de la función del metal y los ligandos orgánicos: 1) el complejo metálico es activo en su forma inerte (complejo inerte químicamente capaz de sustituir a un sustrato inhibiendo, así, la actividad enzimática), 2) el compuesto metálico es activo en su forma reactiva (compuesto químicamente activo capaz de imitar las acciones de algunas enzimas), 3) solo un fragmento del compuesto es activo, 4) el metal o su producto de biotransformación es activo, 5) el metal actúa como un potenciador de la radiación, 6) el compuesto contiene un metal radiactivo y 7) el ligando es biológicamente activo. Se consideran cada una de estas clases por separado, porque cada uno ofrece diferentes oportunidades y desafíos en el desarrollo de nuevos fármacos.

Además, tras el descubrimiento del cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino(II))^[73] como un potente anticancerígeno, se han llevado a cabo multitud de estudios basados en platino para desarrollar nuevos fármacos con actividad anticancerígena^[74-77]. Sin embargo, la toxicidad de este tipo de compuestos y sus efectos secundarios limitan sus aplicaciones en medicina. Por este motivo, ha habido un creciente interés en la síntesis de nuevos complejos que no basen su citotoxicidad en este metal. Así, derivados de rutenio^[78], rodio^[79], hierro^[80], zinc^[81], cobre^[82], plata^[83] y oro^[84], entre otros han dado resultados prometedores en este ámbito.

Por lo tanto, atendiendo a la necesidad de diseñar nuevos agentes anticancerígenos con diferentes modos de acción y menos efectos secundarios que el cisplatino es importante conocer el mecanismo por el cual actúa este derivado.

Mecanismo de acción del cisplatino: El cisplatino $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ atraviesa la membrana celular y llega al núcleo donde interacciona con el ADN de manera covalente e irreversible. La especie activa es el producto de hidrólisis del cisplatino, *cis*-diacuodiaminoplatino(II) $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^+$, dicha hidrólisis esta favorecida por la baja concentración intra celular de iones cloruro. Las moléculas de agua de la especie activa son desplazadas con facilidad, por lo que el Pt(II) puede unirse de manera covalente e irreversible al ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN, preferiblemente se enlaza con residuos de guanina y en menor proporción de adenina^[85] (ver figura 7).

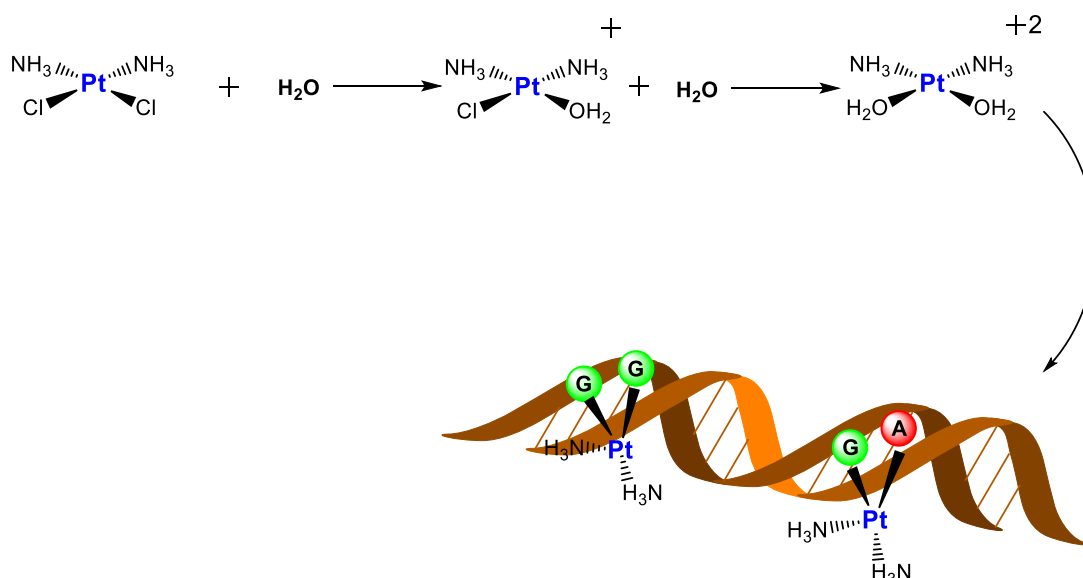


Figura 7: Mecanismo de acción del *cis*-platino.

Los metales del grupo 11 pueden ser muy buenos candidatos para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos, puesto que se conocen sus propiedades biológicas desde hace tiempo.

El cobre se encuentra a nivel de trazas en el organismo y es un elemento esencial para los sistemas biológicos. Por otro lado, dentro del campo de la medicina, la plata y el oro se han usado desde la antigüedad con diferentes propósitos medicinales. En la medicina

moderna estos metales presentan un papel importante; por ejemplo, compuestos de Au(I) se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide^[86] y derivados de plata presentan una gran capacidad bactericida. Actualmente, se pueden encontrar multitud de estudios sobre la actividad de complejos de plata frente a un amplio rango de bacterias (Gram-positivas), (Gram-negativas), hongos y levaduras^[87-89]. Estas propiedades hacen de los metales del grupo 11 candidatos muy atractivos para el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer.

Los primeros complejos de oro cuya citotoxicidad y actividad antitumoral, fueron estudiadas fueron los complejos usados para el tratamiento de la artritis reumatoide. Uno de ellos, el auranofin^[90] (figura 8), dio buenos resultados como anticancerígeno, lo que promovió el estudio tanto de compuestos de oro(I) como de oro(III) para este tipo de aplicaciones^[91].

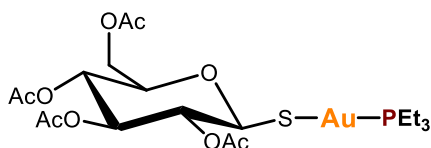


Figura 8: Auranofin.

Atendiendo al mecanismo de acción de los compuestos de oro, inicialmente, se consideró el ADN como la principal diana biológica, dada la similitud entre los derivados plano-cuadrados de Pt(II) y de Au(III). Posteriormente, se observó que los complejos tanto de oro(III) como de oro(I) reaccionaban rápidamente con tioles de bajo peso molecular como el glutatión (GSH), proteínas (como albúmina o inmunoglobulinas), y enzimas con tioles o selenoles en su centro activo como; TrxR (tiorredoxina reductasa), GR (glutatión reductasa), caspasas como la cisteína proteasa o PTP (proteínas tirosina fosfatasas). El metal se coordina a los sitios activos de estas enzimas, inhibiéndolas o alterando su estructura tridimensional, con lo que se consiguen efectos terapéuticos beneficiosos. Esto se debe a la alta afinidad del oro por el S o Se, con los que forma complejos muy estables. Teniendo en cuenta, estas características parece que los complejos de oro actúan de manera diferente al cisplatino y estas dianas biológicas pueden desempeñar roles importantes en los mecanismos de acción de compuestos de oro contra el cáncer^[92].

Algunos estudios han demostrado, que la diana biológica principal del auranofin y algunos compuestos de Au(I) es la TrxR. El auranofin inhibe la TrxR con una selectividad

aproximadamente 1000 veces mayor que a otras enzimas relacionadas, como por ejemplo la glutatión reductasa^[93]. Teniendo en cuenta, la gran diversidad de compuestos de oro(I) que han mostrado actividad anticancerígena es bastante improbable que exista un único modo de acción. Pero, son muchos los estudios que han demostrado la gran capacidad que presentan los complejos de oro para inhibir la TrxR^[94]. Estas propiedades inhibitorias subrayan la relevancia de esta enzima en la farmacología de los derivados de oro.

La TrxR es una proteína homodimérica que pertenece a la familia de las enzimas Glutatión reductasa. Cataliza la reducción de la proteína tiorredoxina (Trx) gracias al NADPH (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato). Por su parte, la tiorredoxina puede transferir sus electrones a diferentes proteínas como, por ejemplo, peroxirredoxinas o ribonucleótido reductasa. Así, la TrxR es responsable de multitud de procesos redox y, por lo tanto, esencial para el crecimiento celular. Esta enzima muestra una amplia especificidad de sustrato y participa en numerosas rutas metabólicas (síntesis de nucleótidos, propiedades antioxidantes, etc). Dadas sus propiedades antioxidantes se considera que el sistema TrxR previenen el estrés oxidativo evitando así las especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas especies son capaces de dañar diferentes componentes celulares, como roturas en el ADN o modificaciones en proteínas perdiendo así la función proteica^[94].

Por otro lado, la plata ha sido comúnmente utilizada como agente antibacteriano, antimicrobiano y antifúngico^[95,96]. Además, en los últimos años, se ha desarrollado un creciente interés por los complejos de plata con actividad antitumoral^[97], ya que presentan una buena actividad citotóxica y parecen mostrar una baja toxicidad frente a células sanas. Como consecuencia del reciente interés por este tipo de compuestos y sus propiedades antitumorales el número de complejos de plata a los que se les ha estudiado la citotoxicidad es mucho menor que los de otros metales^[98].

Respecto al mecanismo que presentan los complejos de plata aún no se sabe con certeza cual podría ser el modo de acción de dichos derivados, dado el reciente interés por este tipo de compuestos como agentes anticancerígenos. No obstante, como los compuestos de plata han sido comúnmente utilizados como agentes antibacterianos no sería descabellado plantear que los derivados de plata con propiedades antitumorales actúen de un modo similar. La actividad antimicrobiana de los complejos de plata está estrechamente relacionada con la facilidad de desplazamiento del ligando en los complejos. La fortaleza moderada de los enlaces Ag–N y Ag–O exhiben un espectro más

amplio en sus actividades antimicrobianas^[99-100]. Así, una vez liberados los iones plata en el interior de la célula estos se unen a las proteínas involucradas en la síntesis de la pared celular^[101], bloqueo de los ribosomas lo que causa errores en la traducción del mRNA, bloqueo de tARN inhibiendo la síntesis de proteínas, inhibición de enzimas como la ADN girasa y la topoisomerasa IV produciendo errores en la replicación, transcripción y reparación del ADN^[102,103]. Todos estos mecanismos provocan la muerte de la bacteria con un último paso en común la producción de especies reactivas como superóxidos y radicales hidroxilo (ROS)^[104]. Por ello es posible que los complejos de Ag(I) con actividad antitumoral también actúen liberando iones plata que posteriormente se unen a las proteínas y/o ADN causando diferentes daños celulares que desemboquen en la generación de ROS y/o inhibición de la síntesis de ADN y posterior muerte celular.

Por último, a pesar de que el cobre está presente en el organismo, se ha visto que fuera de la vía metabólica puede presentar citotoxicidad. Esta actividad se ha estudiado para su aplicación contra células tumorales. Por ejemplo, desde hace años se conocen las propiedades antitumorales de los complejos bis(tiosemicarbazonas)cobre(II) y oxobutilaldehído-bis(tiosemicarbazona)cobre(II) (CuKTS)^[105]. Así, la permeabilidad selectiva de las membranas de las células hacia este tipo de compuestos, la estricta regulación de su concentración intra celular y el hecho de que los compuestos de cobre parecen poseer menos efectos secundarios que los fármacos actuales, han dado lugar a un incremento en la síntesis de nuevos complejos de cobre^[106]. Los estados de oxidación comunes del cobre son +1 y +2, aunque los compuestos de cobre(I) son generalmente inestables y suelen oxidarse a cobre(II), por lo que, se han realizado menos estudios con Cu(I) como agentes anticancerígenos. La facilidad del cobre para oxidarse y reducirse entre los estados de oxidación +1 y +2 le permite actuar como centro catalítico en muchas enzimas redox, como, por ejemplo, el citocromo C oxidasa y superóxido dismutasa. El citocromo C oxidasa es una enzima clave en la utilización celular del oxígeno mientras que la superóxido dismutasa es importante en la eliminación de aniones radicales superóxido ($O_2^{\bullet-}$) que puede causar daños celulares. Los complejos de cobre(II) han sido ampliamente estudiados como anticancerígenos, ya que se cree que los metales endógenos son menos tóxicos en comparación con los no endógenos. En general, los complejos de cobre(II), al estar involucrados en muchos procesos redox, estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan daños en el ADN de las células cancerosas. Estudios recientes han demostrado que algunos compuestos de cobre

son capaces de inhibir el proteasoma (complejo proteico encargado de la degradación de proteínas)^[107]. Todos estos procesos y alteraciones del ciclo celular desembocan en la muerte de las células cancerosas.

Para que un compuesto presente citotoxicidad es esencial que sea capaz de penetrar en el interior de la célula atravesando la membrana plasmática, las membranas celulares están compuestas por una bicapa lipídica con un exterior hidrofílico y un interior hidrofóbico. Los metales por sí mismos no son capaces de atravesar estas membranas, por lo que necesitan que los ligandos presentes tengan esa capacidad y, así, los arrastren al interior de la célula. Por lo tanto, para la síntesis de nuevos derivados con potenciales aplicaciones como agentes anticancerígenos es de gran importancia la elección de los ligandos presentes en el complejo.

Una de las dianas celulares más importantes en el diseño de nuevos derivados con potenciales aplicaciones como agentes anticancerígenos es el ADN. Esta biomolécula es la encargada de controlar el proceso de división celular, entre otros y teniendo en cuenta, que la principal característica de las células tumorales es que presentan un crecimiento descontrolado, parece razonable el diseño de compuestos capaces de interactuar con el ADN. Los complejos pueden interactuar con el ADN de manera covalente y no covalente (intercalación, interacción con el surco, efectos electrónicos estáticos externos).

Se ha demostrado que la interacción covalente con el ADN es muy efectiva, pero muy poco selectiva, por este motivo el cisplatino ha resultado ser tan activo, pero también poco selectivo, por lo que produce muchos efectos secundarios. En este sentido, se ha comprobado que la interacción no covalente con el ADN es más selectiva y por lo tanto parece razonable considerar que podría producir menos efectos secundarios. Como se ha comentado anteriormente, existen tres modos de coordinación no covalente 1) intercalación, 2) interacción con el surco y 3) efectos electrónicos externos^[108].

En este sentido, las polipiridinas como bipyridina, fenantrolina o terpiridina entre otras, se emplean en el diseño de complejos metálicos para usos terapéuticos, ya que pueden interactuar con el ADN a través de la intercalación. Además, la presencia de anillos aromáticos favorece la entrada de los compuestos al interior de la célula. Algunos estudios han demostrado que los compuestos con derivados de polipiridinas que incluyen ligandos auxiliares como carboxilatos, aminoácidos, tioles o fosfinas destacan en el desarrollo de

nuevos fármacos contra el cáncer. Además, como se ha comentado anteriormente el ligando terpiridina forma complejos muy estables con una gran variedad de metales^[109].

En este trabajo nos centraremos en la síntesis y estudio de nuevos complejos metálicos del grupo 11 con capacidad para interactuar con el ADN por medio de la intercalación y para ello se han elegido ligandos derivados terpiridina. Ya que, se ha demostrado la eficacia de dichos ligandos para interactuar con el ADN a través de intercalación (ver figura 9) entre pares de bases^[40,110].

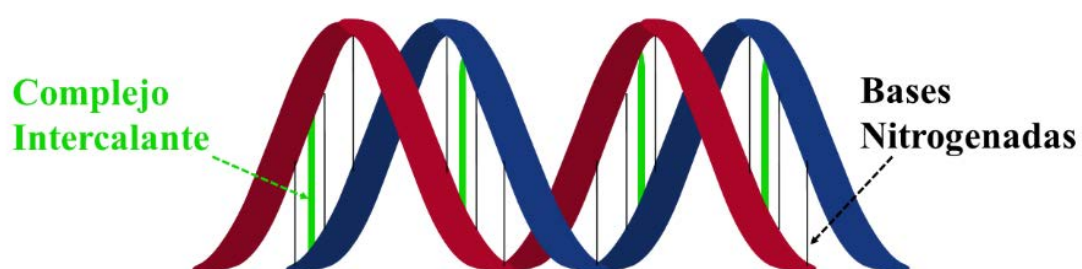


Figura 9: Intercalación de un complejo con ADN.

1.6 Objetivos.

A la vista de los antecedentes expuestos anteriormente, nos propusimos como objetivo la síntesis de compuestos homo y heterometálicos de Cu(I), Ag(I) y Au(I), con potenciales aplicaciones en campos tan diversos como la medicina, y el estudio de nuevas interacciones metálicas capaces de dotar de interesantes propiedades ópticas y estructurales a los complejos.

Así, el presente trabajo se divide en dos grandes bloques, el primero de los cuales se dedica a la síntesis de derivados heterometálicos de Au(I) y Ag(I) con ligandos tipo terpiridina, así como el estudio estructural y fotofísico de los mismos. En este capítulo se desarrollan nuevas rutas sintéticas, para la obtención de derivados heterometálicos con nuevas secuencias de interacciones metalofílicas. Además, se estudia la influencia de factores externos, como la temperatura o el disolvente en dichas interacciones.

Por otro lado, el segundo bloque se centra en la síntesis de compuestos homometálicos de Au(I), Ag(I) o Cu(I) con ligandos terpiridina funcionalizados, y en el estudio de su actividad biológica. Los ligandos N-dadores empleados se encuentran funcionalizados con diferentes sustituyentes, los cuales pueden tener capacidad coordinativa o no tenerla, lo que podría afectar a la estructura y propiedades de los compuestos preparados.

CAPÍTULO 1.1

1.1.1 Introducción

Como hemos comentado, una posible estrategia para conseguir nuevos patrones metálicos diferentes a los habituales alternados (positivo–negativo) podría basarse en el uso de ligandos neutros polidentados en los que los heteroátomos dadores se encuentren próximos entre sí y den lugar a compuestos ácidos de Ag con interacciones metalofílicas soportadas. Al enfrentar estos complejos polinucleares (ácidos) con compuestos aniónicos (básicos) en la proporción molar adecuada se producirá la reacción de neutralización y será posible la obtención de compuestos heterometálicos en los que no se respete la ley de Coulomb y donde la distribución de metales esté predeterminada.

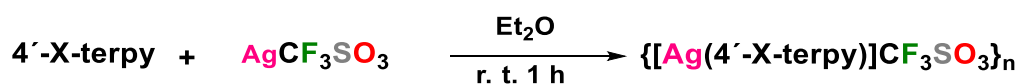
Un ligando polidentado apropiado para llevar a cabo esta estrategia sintética es la terpiridina, ya que es uno de los ligandos más utilizados para la síntesis de estructuras supramoleculares con una gran variedad de metales y que muestra una alta estabilidad térmica y oxidativa. Por su parte, como se ha comentado anteriormente, la plata tiene la capacidad de generar interacciones del tipo Ag–Ag o Ag– π , lo que favorece la formación de especies polinucleares con diferentes estructuras según el contraión utilizado^[40,111]. De esta manera, si hacemos reaccionar las especies polinucleares (ácidas) de $[\text{Ag}(4\text{-X-terpy})]_n^{n+}$ con la proporción molar adecuada del complejo aniónico (básico) de oro $[\text{AuR}_2]^-$ (R = C₆F₅, C₆Cl₂F₃ y C₆Cl₅) previsiblemente se producirá una reacción de neutralización ácido–base que conducirá a la obtención de compuestos polinucleares con una disposición de cargas en principio anómala. Es importante señalar la importancia de la elección del complejo aniónico, ya que la basicidad de éste y el impedimento estérico de los grupos perhalofenilo son factores importantes que pueden influir en la disposición estructural del complejo. Otro factor importante es el sustituyente presente en el ligando terpiridina, ya que, dependiendo de si tiene carácter dador o aceptor, también puede afectar a la electrónica de los metales y, por tanto, al ordenamiento de los mismos.

1.1.2 Derivados $[\{\text{AuR}_2\}\text{Ag}(4\text{'-X-terpy})]_n$ (X = H, Cl, CH₃O, R = C₆F₅, C₆Cl₂F₃, C₆Cl₅)

1.1.2. A Síntesis y Caracterización.

De acuerdo con los objetivos expresados en la introducción, y con el fin de diseñar nuevos materiales luminiscentes con un ordenamiento metálico predeterminado, llevamos a cabo la síntesis de una especie polinuclear de plata con los ligandos 4'-X-2,2':6'2''-terpiridina (X = H, Cl, CH₃O). Los productos resultantes se enfrentarán a especies básicas de oro del tipo $[\text{AuR}_2]^-$ (R = C₆F₅, C₆Cl₂F₃, C₆Cl₅) en la proporción molar adecuada. Los responsables de la basicidad que presenta el centro de oro son los grupos perhalofenilo y, por lo tanto, al variar los halógenos presentes en el arilo, la diferente electronegatividad y las diferencias de volumen en éstos producirán variaciones en el tipo y en la fortaleza de las interacciones con los sustratos ácidos. Como consecuencia, esto afectará previsiblemente a sus estructuras, así como a las propiedades ópticas que presenten.

Para llevar a cabo la síntesis de la especie polinuclear de plata se ha elegido como producto de partida la sal de plata AgCF₃SO₃. Así, la reacción de AgCF₃SO₃ en dietiléter y un equivalente del ligando 4'-X-terpy (X = H, Cl, CH₃O) produce la aparición de unos sólidos blancos. Estos son solubles en acetona, parcialmente solubles en tetrahidrofurano, diclorometano o acetonitrilo, e insolubles en dietiléter y *n*-hexano (ver ecuación 1.1.2.1). La caracterización de los mismos se llevó a cabo por RMN, infrarrojo, masas, y análisis elemental.



Ecuación 1.1.2.1: Síntesis de los compuestos **1** (X = H), **2** (X = Cl) y **3** (X = CH₃O).

Los datos de infrarrojo muestran las señales típicas de los ligandos 4'-X-terpiridina y las bandas correspondientes al anión triflato (ver parte experimental).

Los espectros de ¹H-RMN de los compuestos **1-3** en DMSO deuterado muestran las señales típicas del ligando terpiridina en la región aromática. Como puede observarse en

la figura 1.1.2.1 las señales aparecen desplazadas debido al cambio de sustituyente en la posición 4' del ligando. La señal que aparece más desapantallada es la correspondiente al protón H1, el más próximo al centro de plata. Seguidamente, se observa un multiplete correspondiente al protón H4, la señal de H5 es la que mayores diferencias presenta en su desplazamiento químico dependiendo del tipo de sustituyente, observándose a más bajo campo cuando el sustituyente empleado es aceptor (Cl), o más alto campo cuando se emplea un sustituyente dador (CH₃O). Las señales correspondientes a los protones H3 y H2 son dos dobletes de dobletes donde se pueden observar los acoplamiento a tres y cuatro enlaces. Por último, en el caso del compuesto **1** la señal de H6 es un triplete por acoplamiento con H5 y H5', ya que estos no son magnéticamente equivalentes y para el caso del complejo **3** se observa un singlete a 4.09 ppm perteneciente al grupo CH₃O.

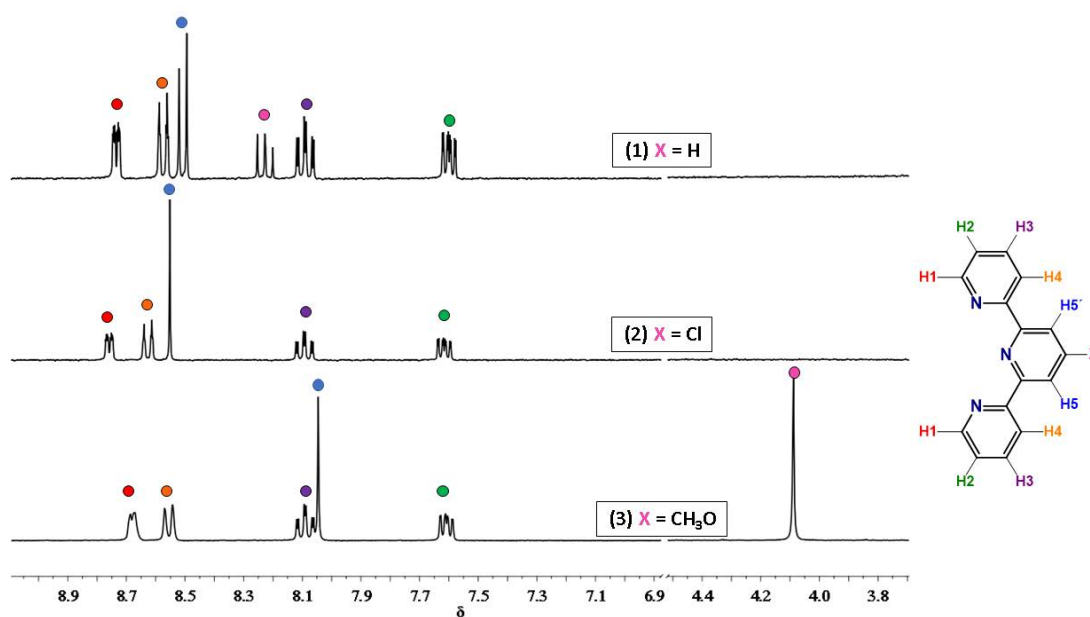


Figura 1.1.2.1: Espectros de RMN de ¹H de los complejos **1–3** en [d₆-DMSO].

También, se ha registrado los espectros de MALDI-TOF en estado sólido. En todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas, detectándose los fragmentos [Ag(4'-X-terpy)]⁺ a m/z = 340 (**1**), 376 (**2**) y 370 (**3**).

Por su parte, los análisis elementales están de acuerdo con la estequiometría propuesta (ver parte experimental).

Evidentemente, con los datos analíticos y espectroscópicos únicamente no es posible conocer la dimensionalidad de la molécula, por lo que hemos realizado un estudio de conductividad a diferentes concentraciones aplicando la ley de Onsager, con objeto de tener información de las especies presentes en disolución.

La conductividad ($\kappa = \text{Scm}^{-1}$) de una disolución mide la capacidad que presenta ésta para transportar la corriente eléctrica a través del seno de dicha la disolución. La conductividad varía con la temperatura, el disolvente, la concentración y la naturaleza del soluto. Por otro lado, la conductividad molar (Λ_m) de una disolución depende únicamente de los iones presentes (κ) y de su concentración $[c]$. $\Lambda_m = \kappa/[c]$ ($\text{S cm}^2\text{mol}^{-1}$). Kohlrausch demostró, que para electrolitos fuertes y a concentraciones diluidas la relación entre la conductividad molar (Λ_m) y la concentración (c) puede expresarse mediante la siguiente ecuación empírica $\Lambda_m = \Lambda_o - A\sqrt{c}$ (donde Λ_m = conductividad molar, Λ_o = conductividad molar a dilución infinita, A = constante empírica y c = concentración). Posteriormente, Onsager demostró teóricamente esta ecuación por extensión de la ecuación de Debye-Hückel. Además, se demostró que A es una constante empírica que depende del tipo de electrolito, la temperatura y del disolvente utilizado, por lo tanto, se puede calcular. El valor de A también puede determinarse experimentalmente si se representa Λ_m frente a \sqrt{c} , siendo la pendiente de la recta el valor de A . Conocida la constante A es posible conocer el tipo de electrolito que tenemos presente en disolución. Los valores de A se encuentran tabulados en la bibliografía para diferentes disolventes a 25 °C como puede verse en la tabla 1.1.2.1^[112].

Tabla 1.1.2.1: Valores de la constante empírica A para diferentes tipos de electrolitos a 25 °C

Tipo Electrolito	Nitrometano	Agua	Acetonitrilo
1:1	180-250	92	306-376
2:1	390-465	185	570-800
3:1	1020-<1700	285	>1200
4:1	>1700	526-538	-

Para llevar a cabo las medidas de conductividad se prepararon distintas disoluciones de concentración conocida de los compuestos 1–3 en acetonitrilo (2×10^{-3} , 1.5×10^{-3} , 1×10^{-3} , 7×10^{-4} , 5×10^{-4} M). Representando Λ_m frente \sqrt{c} , y teniendo en cuenta la ecuación $\Lambda_m = \Lambda_o - A\sqrt{c}$, podemos obtener el valor de Λ_o (ordenada en el origen) característico de cada soluto y el valor de A (pendiente), con el cual podremos conocer el tipo de electrolito presente en disolución. En la figura 1.1.2.2 y en la tabla 1.1.2.2 se muestran los resultados obtenidos.

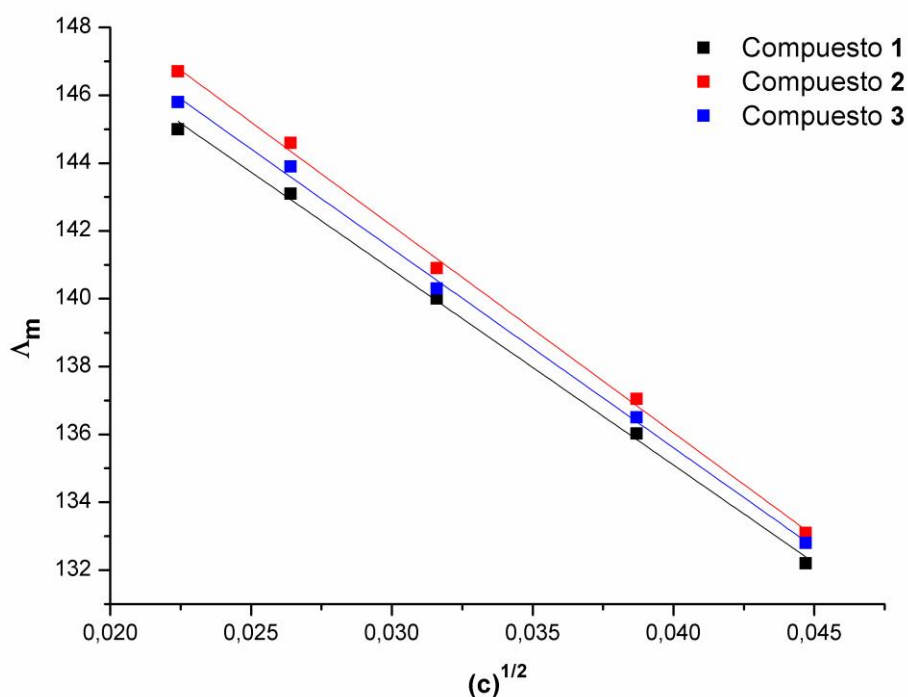


Figura 1.1.2.2: Representación gráfica de la ley de Onsager

Tabla 1.1.2.2: Valores de la constante A, tipo de electrolito

Compuesto	Ecuación, r^2	A (pendiente)	Electrolito
1	$y = 158.12 - 575.56x$ $r^2 = 0.998$	575.56	2:1
2	$y = 160.47 - 610.51x$ $r^2 = 0.997$	610.51	2:1
3	$y = 159.10 - 587.20x$ $r^2 = 0.998$	587.20	2:1

Los resultados obtenidos confirman que los complejos sintetizados son especies polinucleares, siendo éstos electrolitos **2:1** ($A_{\text{exp}} = 575.68$ (**1**), 610.51 (**2**) y 587.20 (**3**) $A_{\text{teo}} = 570\text{--}800$), por lo que se propone la existencia de un dímero en disolución.

Por otro lado, también se ha resuelto la estructura cristalina en estado sólido del compuesto **1**. Los monocristales se obtuvieron por difusión lenta de dietiléter sobre una disolución del compuesto **1** en THF e, igual que ocurre en disolución, se obtiene un dímero, donde dos átomos de plata se unen a dos ligandos terpiridina (ver figura 1.1.2.3).

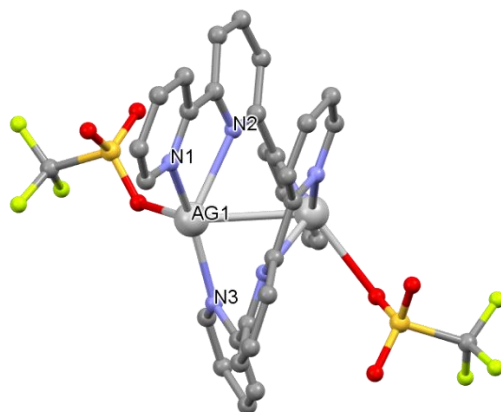


Figura 1.1.2.3: Estructura molecular del complejo **1** donde los hidrógenos se han omitido por claridad.

El compuesto **1** cristaliza en un sistema monoclinico $C2/c$. Cada centro de plata está unido a cuatro átomos de nitrógeno con distancias diferentes, siendo las más cortas las que se observan con los nitrógenos externos, siendo $N(3)\text{--}Ag(1)$ de $2.223(2)$ Å y $N(1)\text{--}Ag(1)$ de $2.270(2)$ Å. En cambio, las distancias entre los centros de plata y el nitrógeno central son mayores, siendo $N(2)\text{--}Ag(1)$ de $2.4510(18)$ Å; y en el caso de $N(2)\text{--}Ag(1)1\#$ se observa un contacto más largo de 2.861 Å. La plata completa su esfera de coordinación enlazándose al oxígeno del anión triflato con una distancia de 2.625 Å. También, hay una interacción entre los centros de plata ($Ag(1)\text{--}Ag(1)1\#$ de $2.9412(4)$ Å), e interacciones $\pi\text{--}\pi$ entre los anillos aromáticos del ligando terpiridina, donde la distancia entre los centroides correspondientes al anillo donde se sitúa $N(1)$ y el que contiene a $N(1)1\#$ es de 3.681 Å. Además, también hay una interacción débil entre el anillo donde se sitúa $N(3)$ y el de $N(3)1\#$ de 4.677 Å. Como consecuencia, los centros de plata presentan una geometría muy irregular que podría ser considerada de bipirámide trigonal distorsionada

Todos ellos son sólidos blancos, sin embargo, se observan diferencias en las propiedades ópticas que presentan dichos compuestos. Los complejos **6** (X = H, R = C₆Cl₅) y **9** (X = Cl, R = C₆Cl₅) no presentan luminiscencia mientras que el resto de los complejos sí, lo que nos induce a pensar que, si bien la estequiometría de los complejos es la misma, la coordinación podría ser diferente en los complejos **6** y **9**. Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrias propuestas.

Así, en sus espectros de infrarrojo podemos observar las absorciones asignadas los ligandos perhalofenilo unidos al centro de oro y las bandas correspondientes a los ligandos 4'-X-terpy (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros de RMN de ¹H y ¹⁹F de todos los compuestos. Para todos los casos se ha utilizado THF deuterado como disolvente excepto para el complejo **6** que se ha empleado DMSO deuterado, ya que es el único disolvente en el que se disuelve de manera aceptable y que permite su caracterización por RMN.

Los espectros de RMN de ¹H de los compuestos **4–12** se muestran en la figura 1.1.2.5, como puede observarse aparecen todas las señales correspondientes al ligando 4'-X-terpy en la zona aromática, siendo estas muy similares a las observadas en los complejos homometálicos de plata.

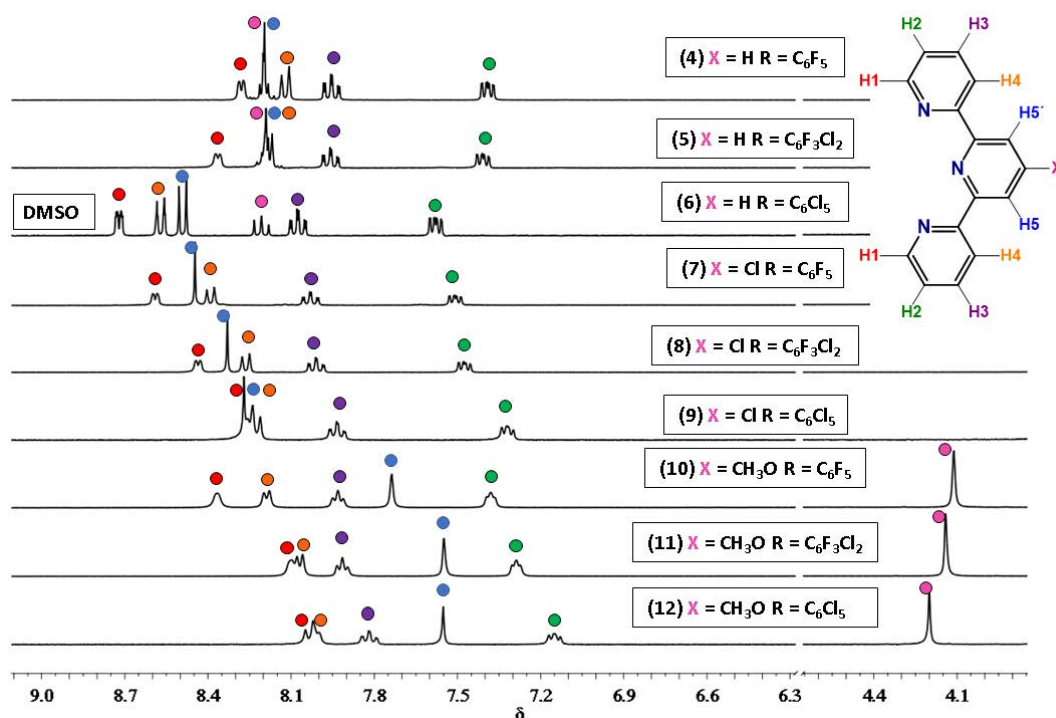


Figura 1.1.2.5: Espectros de RMN de ¹H de los complejos **4–12** en [d₈-THF] excepto el **6** en [d₆-DMSO].

Por otra parte, se han registrado los espectros de ^{19}F -RMN para los compuestos **4**, **5**, **7**, **8**, **10** y **11**. En ellos aparecen las señales correspondientes a los átomos de flúor presentes en los ligandos perhalofenilo. En los casos donde se emplea como ligando C_6F_5 (**4**, **7** y **10**) se observan tres señales correspondientes a los átomos de flúor en posiciones *orto*, *para* y *meta*. En cambio, para el caso de los compuestos en los que se emplea como ligando $\text{C}_6\text{Cl}_2\text{F}_3$ (**5**, **8** y **11**) se observan 2 señales correspondientes a los átomos de flúor en posiciones *orto* y *para* (ver figura 1.1.2.6).

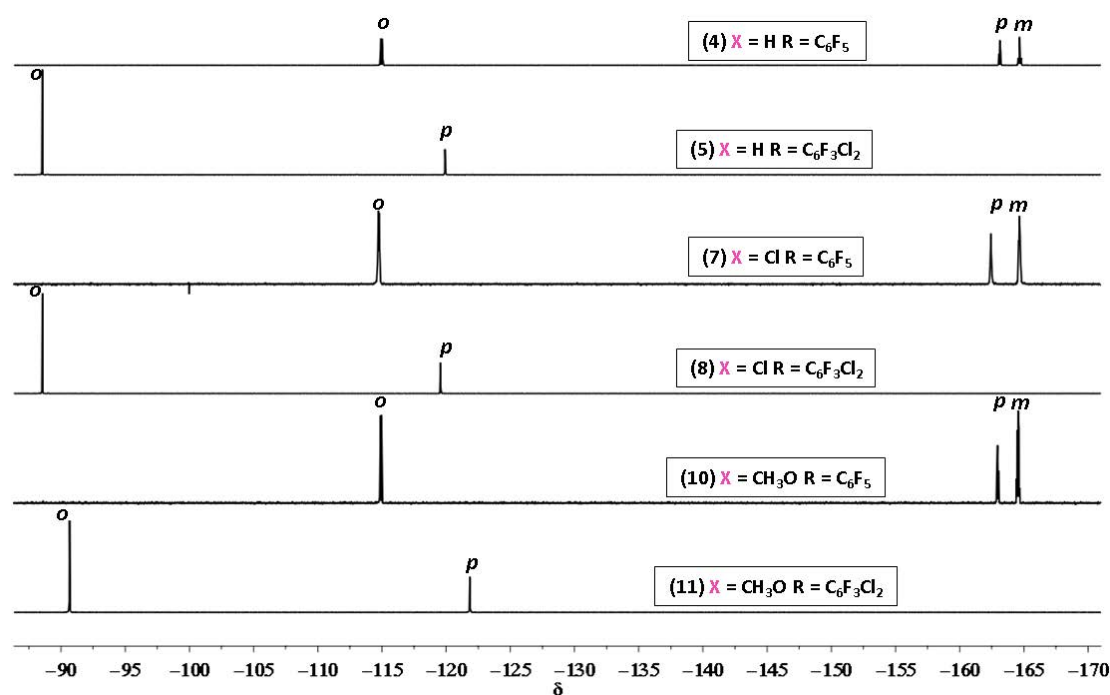


Figura 1.1.2.6: Espectros de RMN de ^{19}F de los complejos **4**, **5**, **7**, **8**, **10** y **11** en $[\text{d}_8\text{-THF}]$.

También, se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido para todos los complejos sintetizados. En todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas, detectándose los fragmentos MALDI-TOF(+) $[\text{Ag}(4'\text{-X-terpy})]^+$ a $m/z = 340$ (**4**, **5** y **6**), 374 (**7**, **8** y **9**) y 370 (**10**, **11** y **12**) y MALDI-TOF(-) m/z : $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^- = 530$ (**4**, **7**, **10**), $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]^- = 597$ (**5**, **8**, **11**), $[\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]^- = 694$ (**6**, **9**, **12**).

Por otra parte, se han conseguido monocristales adecuados para la determinación de su estructura mediante difracción de rayos X de monocristal de los derivados **4–12**. Los monocristales se obtuvieron por difusión lenta de dietiléter sobre una disolución de los compuestos **4–12** en CH_2Cl_2 .

En el caso de las estructuras cristalinas de los compuestos **4**, **5**, **7**, **8**, **10** y **11** se observa la unidad molecular $[\{\text{AuR}_2\}_2\text{Ag}_2(4'\text{-X-terpy})_2]_n$.

Así, el compuesto **4** cristaliza en una red monoclinica $P2_1/c$ y muestra dos moléculas independientes en la unidad asimétrica. En ambas se repite la unidad molecular $[\{\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\}_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]$ (ver figura 1.1.2.7) donde las principales diferencias radican en las distancias entre los centros metálicos.

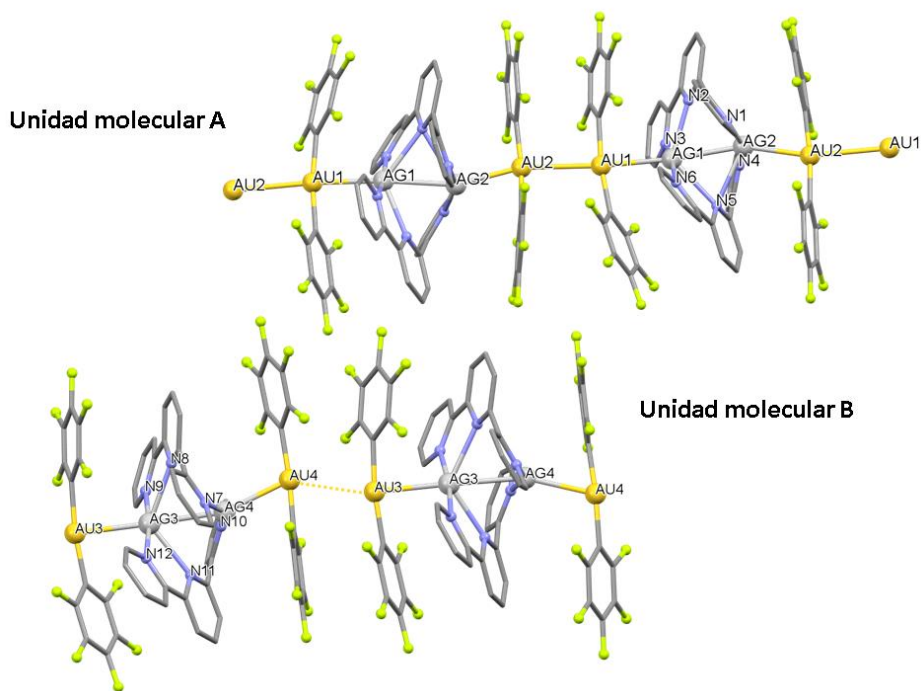


Figura 1.1.2.7: Estructura del compuesto **4**, formada por dos moléculas independientes.

Por otro lado, el compuesto **5** cristaliza en una red monoclinica, en el grupo espacial $P2_1/n$ y, como se ha comentado anteriormente, se observa la unidad molecular $[\{\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2\}_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]_n$. Las principales diferencias entre las estructuras cristalinas de los compuestos **4** y **5** radican en que en el compuesto **5** sólo hay una unidad molecular en la unidad asimétrica y que las distancias Au–Au son más largas, 4 Å (ver figura 1.1.2.8) distancia superior a la suma de los radios de van der Waals.

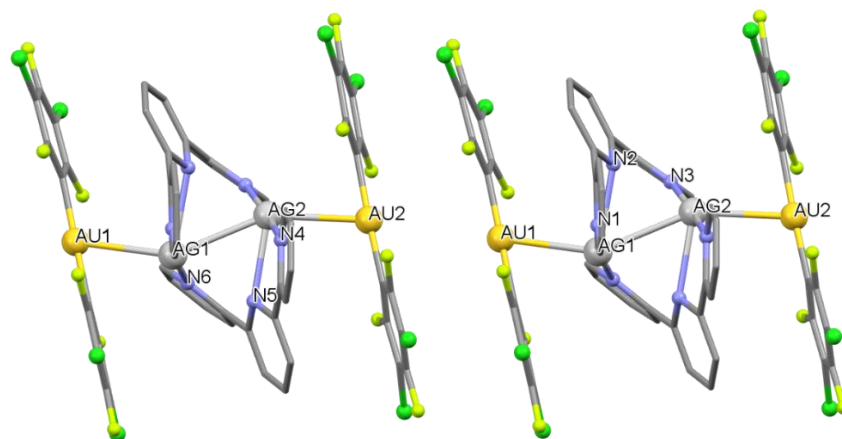


Figura 1.1.2.8: Estructura del compuesto **5** donde los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Por su parte el complejo **7** cristaliza en una red monoclinica $C2/c$, los compuestos **8** y **10** cristalizan en un sistema triclinico $P-1$, y el complejo **11** cristaliza en una red monoclinica $P2_1/c$. Como se ha comentado, se observa la unidad molecular $[\{Au(C_6R_2)_2\}_2Ag_2(4'-X-terpy)_2]_n$. y las principales diferencias entre estas estructuras cristalinas radican en las distancias observadas, en la figura 1.1.2.9 se muestran las estructuras cristalinas de los complejos **7**, **8**, **10** y **11**.

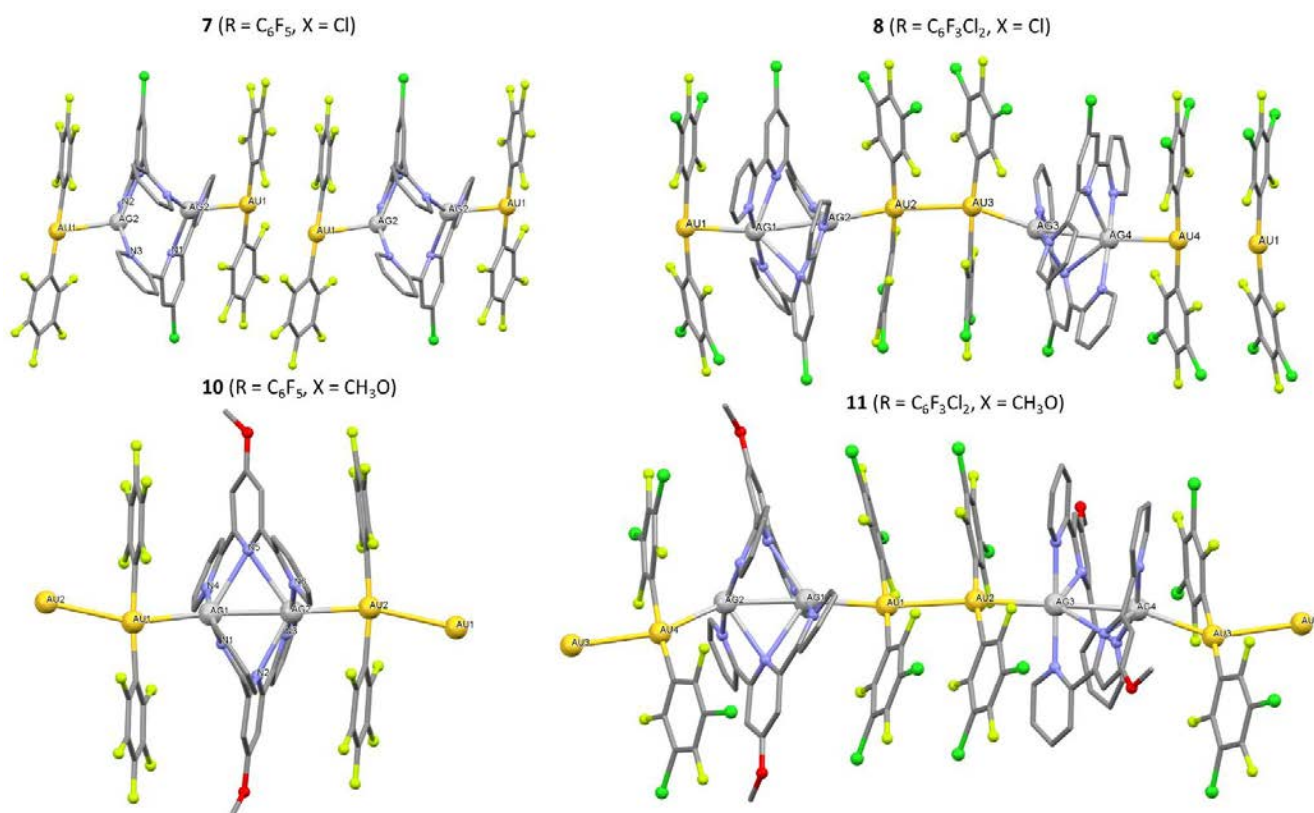


Figura 1.1.2.9: Estructuras cristalinas de los complejos **7**, **9**, **10** y **11**.

En todos los casos las moléculas polimerizan en una dimensión por medio de interacciones metalofílicas, en la tabla 1.1.2.3 se muestran las distancias Au–Au, Au–Ag y Ag–Ag para los compuestos **4**, **5**, **7**, **8**, **10** y **11**.

Tabla 1.1.2.3: Distancias metal–metal.

Compuesto	Distancia Au–Au	Distancia Au–Ag	Distancia Ag–Ag
4		2.8951(6)	
	3.2444(4)	2.7730(6)	2.9598(7)
	3.3410(4)	2.9141(6)	2.9818(7)
5		2.8169(6)	
	4.048	2.9456(4)	3.0349(6)
		2.9762(4)	
7	3.459	2.8636(4)	3.3711(7)
8		2.8894(16)	
	3.3104(10)	2.8300(16)	3.043(2)
	3.2076(10)	2.8384(16)	3.018(2)
	3.2076(10)	2.8912(16)	
10		2.7776(6)	
	3.1768(4)	2.8013(6)	2.8887(7)
11		2.8883(19)	
	3.2356(12)	2.8726(19)	2.966(2)
	3.2324(12)	2.8900(19)	2.965(2)
		2.9384(19)	

En estas estructuras los centros de oro(I) se coordinan de forma lineal a dos grupos perhalofenilo y se observan pequeñas desviaciones de la linealidad. La desviación de la linealidad que sufre el entorno de coordinación de los centros de oro parece estar motivada por las interacciones π – π que se observan entre los anillos aromáticos del ligando perhalofenilo y los anillos del ligando terpiridina. Estas interacciones se ven reforzadas por los momentos cuadrupolares de signo opuesto que presentan los grupos perhalofenilo y de los ligandos 4'–X–terpy^[113,114]. Este tipo de interacciones se han descrito con anterioridad en la bibliografía y se han llevado a cabo cálculos teóricos para evaluar la fortaleza de las interacciones eléctricas cuadrupolares, siendo éstas de alrededor de 6 KJ/mol^[115]. También se observan interacciones π – π entre los ligandos perhalofenilo unidos a los centros de oro que mantienen interacciones aurofílicas. En la tabla 1.1.2.4 se detallan las distancias observadas entre centroides y las distancias Au–C obtenidas.

Tabla 1.1.2.4: Interacciones π - π y distancias Au-C. (R = C₆F₅; C₆F₃Cl₂ y T = 4'-X-terpy)

Compuesto	π - π (R-T) (Å)	π - π (R-R) (Å)	Distancia Au-C (Å)
4	4.475–3.827	4.127–3.567 Å.	2.036(6)–2.059(9),
5	3.856–3.807	3.997–2.876	2.051(6)–2.069(5)
7	3.538	3.508	2.042(4)–2.049(5)
8	3.679–3.911	3.745–3.506	2.03(2)–2.09(2)
10	3.876–4.306	3.507–3.544	2.042(8)–2.061(8)
11	3.683–4.092	3.527–3.711	1.99(3)–2.18(3)

Como sucedía en el caso del compuesto **1**, la unidad [Ag₂(4'-X-terpy)₂]²⁺ está formada por un dímero donde dos átomos de plata se unen a dos ligandos terpiridina y cada centro de plata está unido a cuatro átomos de nitrógeno con distancias diferentes. Las distancias Ag-N más cortas se observan con los nitrógenos externos y las distancias más largas se encuentran entre los centros de plata y el nitrógeno central. El rango de distancias N-Ag se muestra en la tabla 1.1.2.5. También se observa la presencia de interacciones π - π entre los anillos aromáticos de los ligandos terpiridina donde las distancias entre centroides se muestran en la tabla 1.1.2.5.

Tabla 1.1.2.5: Interacciones π - π y distancias Ag-N.

Compuesto	Distancias Ag-N _{ext} (Å)	Distancias Ag-N _{cent} (Å)	π - π (Å)
4	2.246(6)–2.290(6)	2.482(6)–2.633(6)	3.585–3.767
5	2.222(4)–2.261(4)	2.604(4)–2.561(4)	3.534–3.658
7	2.208(3)–2.263(3)	2.467(3)	3.588–4.129
8	2.240–2.96(15)	2.445(15)–2.627(16)	3.461–3.935
10	2.227(6)–2.329(6)	2.556(6)–2.608(5)	3.696–3.716
11	2.200(19)–2.263(19)	2.525(18)–2.63(2)	3.532–3.812

Por el contrario, los compuestos **6** y **9** presentan una estructura completamente distinta como se podía intuir dado que son los únicos complejos que no muestran luminiscencia.

Ambos cristalizan en una red monoclinica C2/c, en este caso se observa una distribución metálica completamente distinta. La diferente electronegatividad que presentan los

átomos de cloro con respecto a los de flúor y el mayor tamaño de éstos parece impedir la formación de las interacciones entre los centros de oro, y como consecuencia se observa una distribución clásica de cargas + - + - + -. En ambos complejos las únicas interacciones metalofílicas que se observan son las interacciones Au–Ag, las cuales presentan unas distancias de 2.8970(10) Å para Ag(1)–Au(1)1# y 2.9070(10) Å para Ag(1)–Au(1), para el caso del compuesto **6**, y de 2.8582(7) Å para Ag(1)–Au(1) y 2.8626(7) Å para Ag(2)–Au(1) en el complejo **9** (ver figura 1.1.2.10).

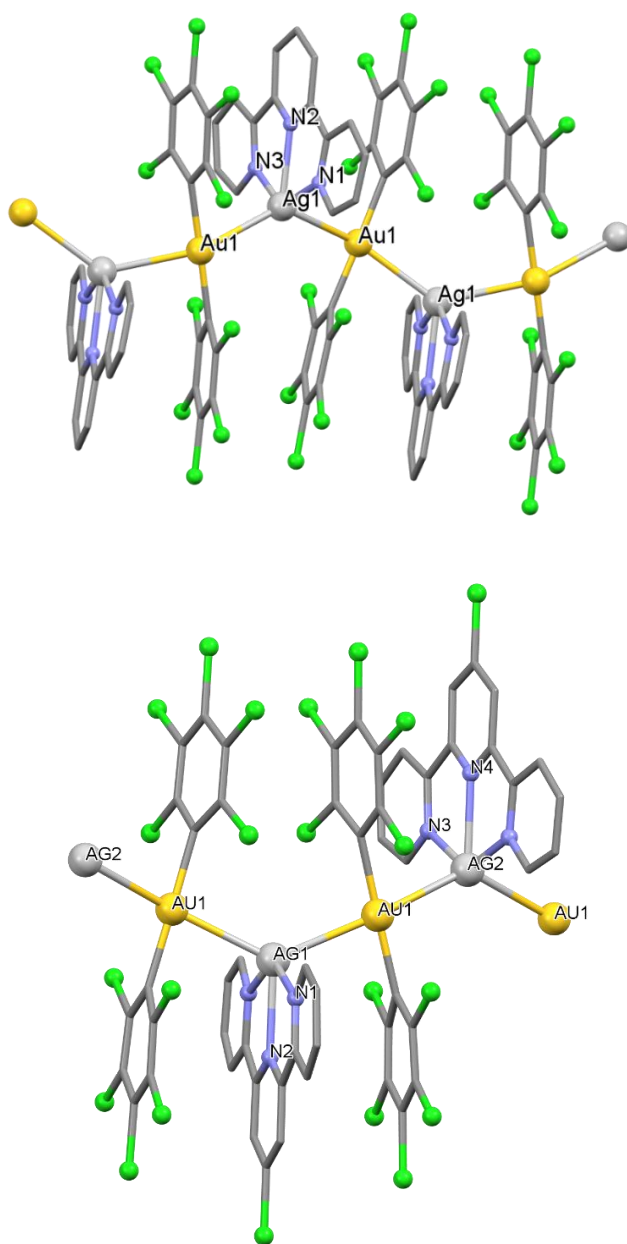


Figura 1.1.2.10: Estructuras cristalinas de los compuestos **6** (arriba) y **9** (abajo).

En estos casos no se mantiene la especie dimérea de plata, y el entorno de coordinación del centro de plata es completamente diferente. En la unidad mononuclear de plata [Ag(4-*X*-terpy)]⁺ (*X* = H; **6** y *X* = Cl; **9**) el centro metálico presenta una unión simétrica y en el plano a los tres átomos de nitrógeno, con unas distancias de 2.393(9) Å a 2.404(9) Å (**6**) y de 2.376(11) Å a 2.432 (15) Å (**9**).

Los centros de oro mantienen la misma coordinación lineal que se ha observado en los casos anteriores. Con distancias Au–C que van desde 2.072(11) Å hasta 2.083(11) Å (**6**) y de 2.052(13) Å a 2.065(13) Å (**9**), valores típicos en este tipo de sistemas. Además, se observan interacciones π – π entre el anillo central del ligando terpiridina y el ligando pentaclorofenilo más próximo con distancias entre los centroides de 3.626 Å y 3.723 Å para el complejo **6**, y de 3.651 Å y 3.646 Å para el complejo **9**. También se observan interacciones π – π entre los anillos de los ligandos pentaclorofenilo en los casos en que el ligando terpiridina no se encuentra interpuesto entre ambos, con una distancia entre centroides de 3.988 Å (**6**) y 3.909 Å (**9**).

En el caso del complejo **12** se obtiene una estructura diferente al resto. La diferente electronegatividad que presentan los átomos de cloro con respecto a los de flúor y el mayor tamaño de éstos también parece impedir la formación de las interacciones entre los centros de oro como sucedía en el caso de los complejos **6** y **9**, donde también se emplea como ligando C₆Cl₅. Sin embargo, el compuesto **12** presenta luminiscencia lo que es un indicio de que la estructura podría ser distinta a la de los complejos **6** y **9**. En este caso, el dímero de plata se mantiene a pasar de que desaparecen las interacciones Au–Au lo que conduce a la obtención de una cadena metálica catiónica con una distribución de cargas [– + +– + + –]⁺, y como contraión una unidad de [Au(C₆Cl₅)₂][–]. En este caso la molécula no polimeriza, sino que se obtiene una molécula discreta que involucra 7 centros metálicos tal y como se muestra en la figura 1.1.2.11.

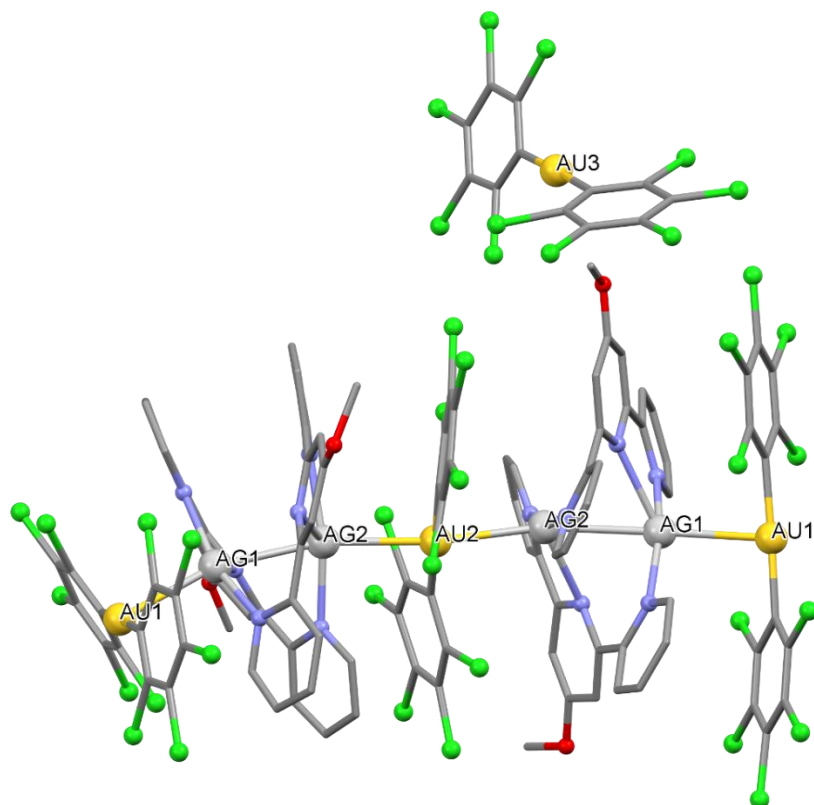


Figura 1.1.2.11: Estructura cristalina del compuesto **12**.

El complejo **12** cristaliza en una red hexagonal en el grupo P 31 2 1 y las interacciones presentes entre los centros de oro y plata muestran las siguientes distancias: Ag(1)–Au(1) = 2.8613(10) Å, Ag(2)–Au(2) = 2.8706(9) Å y Ag(1)–Ag(2) = 2.9199(13) Å.

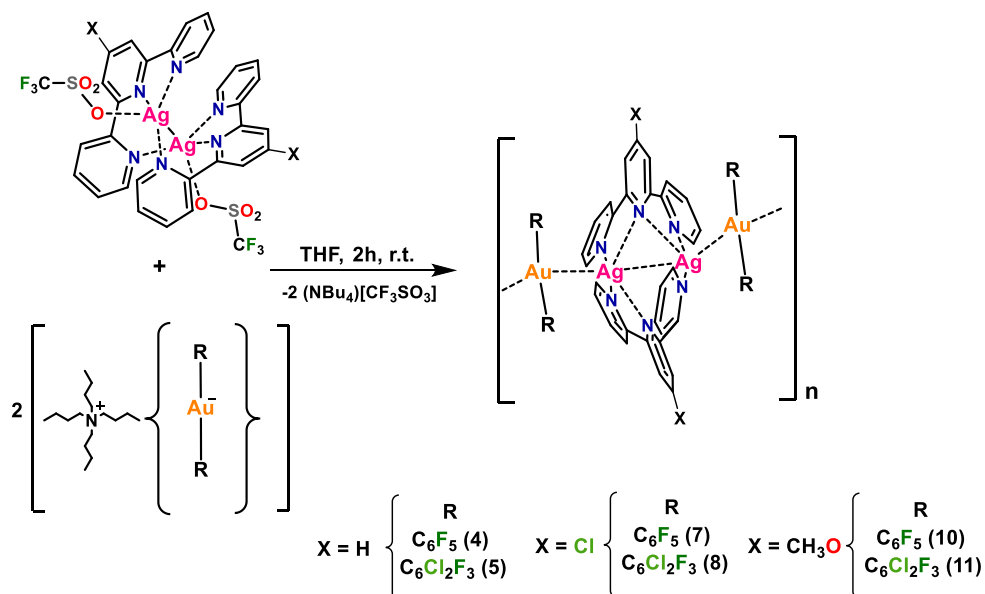
Los centros de oro mantienen la misma coordinación lineal que se ha observado en los casos anteriores. Con distancias Au–C en el rango de 2.047(12) Å a 2.062(12) Å. Al igual que anteriormente, se observan interacciones π – π entre los anillos aromáticos del ligando 4'–CH₃O–terpy y los ligandos pentaclorofenilo, con distancias entre centroides desde 3.602 Å hasta 3.785 Å.

Como sucedía en los casos anteriores exceptuando los complejos **6** y **9**, la unidad [Ag₂(4'–CH₃O–terpy)₂]²⁺ está formada por un dímero donde dos átomos de plata se unen a dos ligandos terpiridina y cada centro de plata está unido a cuatro átomos de nitrógeno con distancias diferentes. Las distancias Ag–N más cortas se observan con los nitrógenos externos y las distancias más largas se encuentran entre los centros de plata y el nitrógeno central. El rango de distancias N–Ag está comprendido entre 2.209(4) Å y 2.537(10) Å.

En este caso también se observan interacciones π - π entre los anillos aromáticos del ligando 4'-CH₃O-terpy siendo las distancias entre centroides de 3.723 Å y 4.102 Å.

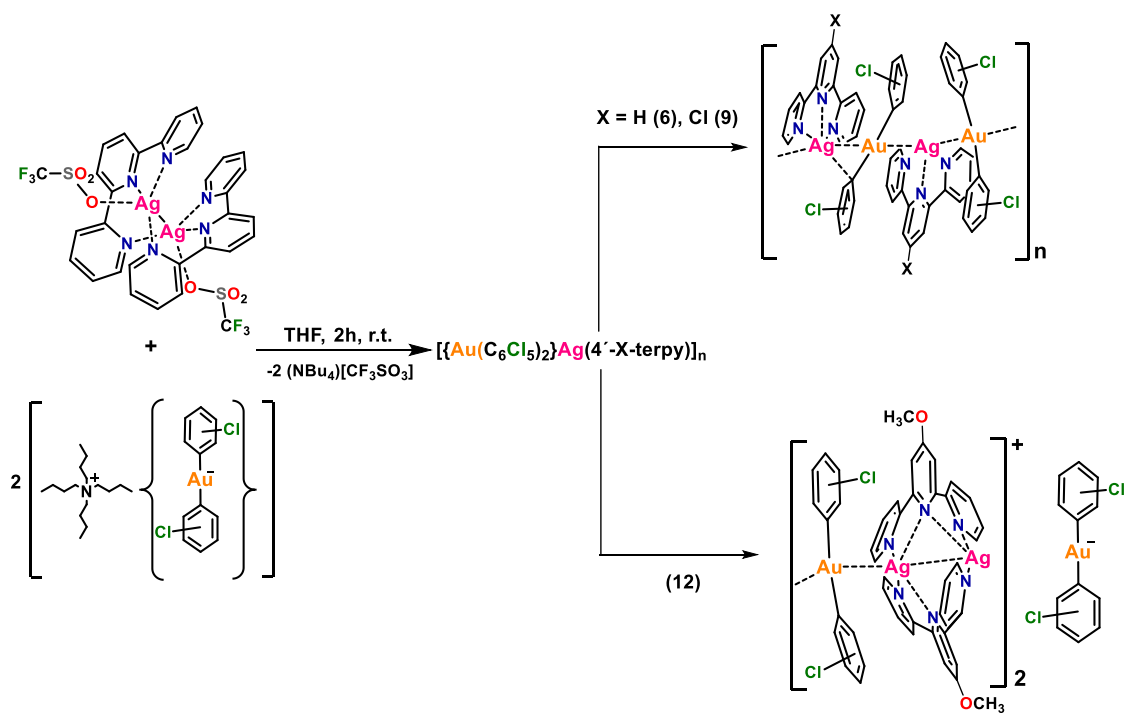
A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir, que hemos sido capaces de llevar a cabo la síntesis de nuevos derivados heterometálicos, donde la distribución de metales está dirigida y en la que no se respeta la ley de Coulomb ++ -- ++ --.

Para llevar a cabo, esta estrategia sintética ha sido esencial la síntesis de los derivados dinucleares de plata (compuestos 1-3), los cuales se mantienen en disolución, obligando así, a las unidades aniónicas de bis(perhalofenil)aurato(I) a formar interacciones para compensar la carga dipositiva del complejo de plata, tal y como se muestra en el esquema 1.1.2.1.



Esquema 1.1.2.1: Ruta sintética para la obtención de los derivados 4, 5, 7, 8, 10 y 11.

La excepción queda representada por los compuestos 6, 9 y 12 donde, probablemente, el impedimento estérico producido por los ligandos pentaclorofenilo no posibilita la formación de interacciones Au-Au. Esto se traduce en la rotura del dímero de plata en el caso de los complejos 6 y 9. En cambio para el caso del compuesto 12, donde se emplea un sustituyente dador, este dímero se mantiene a pesar de la pérdida de las interacciones aurofílicas como se muestra en el esquema 1.1.2.2.



Esquema 1.1.2.1: Ruta sintética para la obtención de los derivados 6, 9 y 12.

1.1.2. B Estudio de las propiedades ópticas de los compuestos 4–12

En los compuestos heterometálicos 4–12 las interacciones metalofílicas parecen jugar un papel importante, ya que todos los compuestos excepto el 6 y el 9 muestran propiedades emisivas. Esta diferencia en las propiedades ópticas que presentan los derivados sintetizados probablemente se deba a un diferente ordenamiento metálico.

En primer lugar, se han registrado los espectros de absorción UV-vis de los compuestos 4–12 en acetonitrilo (ver figura 1.1.2.12).

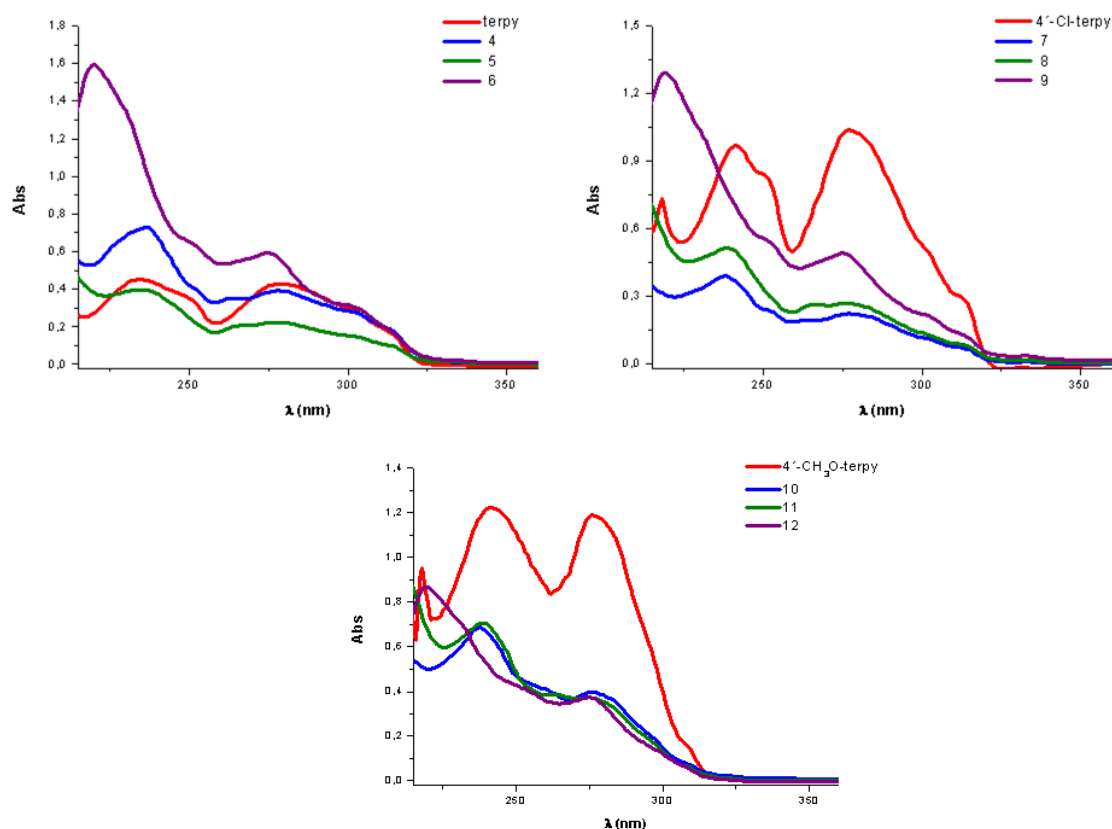


Figura 1.1.2.12: Espectros de absorción UV-vis en CH₃CN de los ligandos libres y los complejos 4–12.

Los espectros muestran mayoritariamente transiciones centradas en los ligandos 4'-X-terpy. Así, estos ligandos presentan absorciones con máximos alrededor de 230 y 270 nm debidas probablemente a transiciones $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$. Para los complejos 4–12 se observan las mismas bandas, pero en el caso de los compuestos 6, 9 y 12 se observa una banda adicional muy intensa alrededor de 220 nm que se asigna a transiciones $\pi-\pi^*$ centradas en los anillos C₆Cl₅ [11, 64]. Para los compuestos 4–12 la absorción más intensa aparece en la región de 220 a 250 nm, debido al solapamiento entre las absorciones de los ligandos

4'-X-terpy y transiciones $\pi-\pi^*$ entre los ligandos perhalofenilo. En la tabla 1.1.2.6 se muestra la posición de las bandas de los espectros de UV-vis en CH₃CN junto con los coeficientes de extinción molar.

Tabla 1.1.2.6: Coeficientes de extinción molar para los compuestos 1-4	
Compuesto	UV-Vis (CH₃CN) (nm) ϵ (M⁻¹ cm⁻¹)
4	235 ($\epsilon = 5.40 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 2.88 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 2.08 \times 10^4$)
5	235 ($\epsilon = 9.29 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 5.16 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 3.49 \times 10^4$)
6	220 ($\epsilon = 160 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 59 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 32 \times 10^4$)
7	238 ($\epsilon = 2.86 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 1.73 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 9.02 \times 10^3$)
8	238 ($\epsilon = 3.83 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 1.95 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 9.77 \times 10^3$)
9	238 ($\epsilon = 6.40 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 2.45 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 1.05 \times 10^4$)
10	238 ($\epsilon = 4.01 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 2.34 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 9.58 \times 10^3$)
11	238 ($\epsilon = 5.26 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 2.71 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 1.13 \times 10^4$)
12	238 ($\epsilon = 6.47 \times 10^4$); 278 ($\epsilon = 2.71 \times 10^4$); 300 ($\epsilon = 9.77 \times 10^3$)

Por su parte, en los espectros de absorción en estado sólido se pueden observar absorciones intensas en la región de 250 nm debidas a las transiciones $\pi-\pi^*$ en los ligandos perhalofenilo y terpiridina, y alrededor de 300 nm asignadas a transiciones $\pi-\pi^*$ en el ligando terpiridina, similares a las que aparecían en disolución. La principal diferencia entre los espectros recogidos en disolución y en estado sólido es que en estos últimos se observa un desplazamiento del límite de la banda menos energética a mayores longitudes de onda (aproximadamente 400 nm). Estas últimas podrían deberse a transiciones que involucren a los centros metálicos^[63] (ver figura 1.1.2.13).

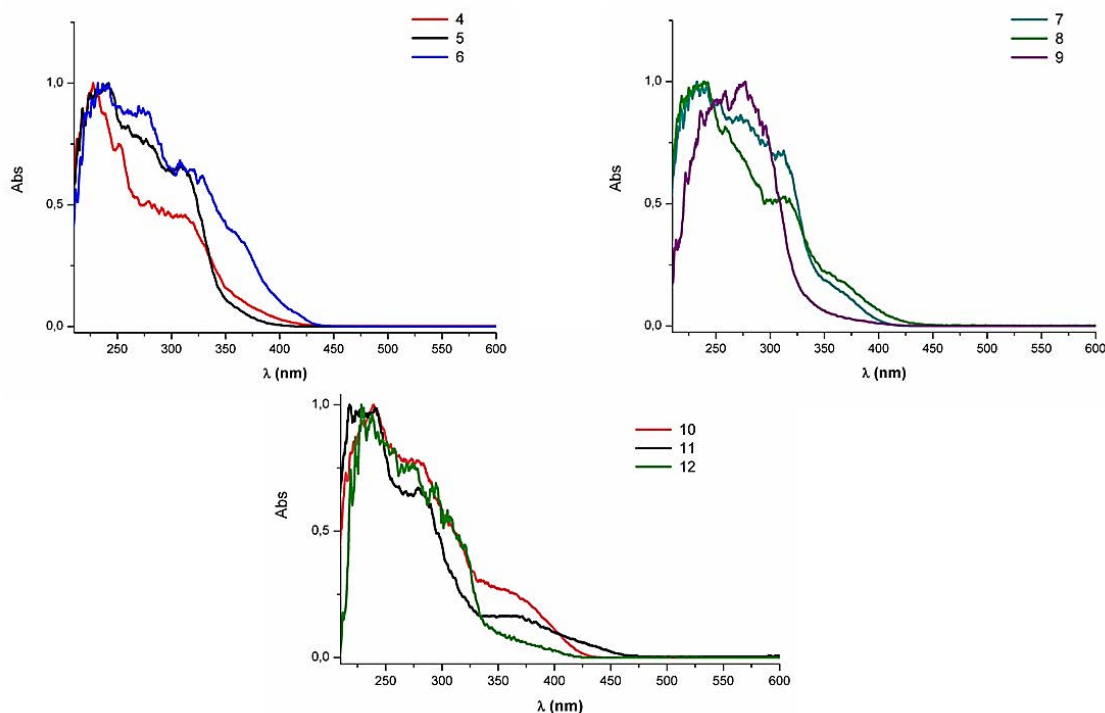


Figura 1.1.2.13: Espectros de absorción UV-vis de los compuestos **4–12** en estado sólido.

Como ya hemos anticipado, los estudios de las propiedades ópticas indican que las propiedades emisivas de estos compuestos están muy influenciadas por la presencia de interacciones metalofílicas. Todos los complejos heterometálicos presentan propiedades emisivas en estado sólido, tanto a temperatura ambiente como a 77 K, excepto los compuestos **6** y **9**, y ninguno de ellos muestra luminiscencia en disolución. Esto sugiere la ruptura de las interacciones metalofílicas en disolución que son responsables de las transiciones que producen luminiscencia, comportamiento típico para este tipo de sistemas^[116]. Así, los complejos **4** y **5** muestran emisiones a temperatura ambiente a 556 nm y 545 nm, respectivamente. A 77 K éstas se desplazan hacia menores energías, apareciendo a 565 nm (**4**) y 570 nm (**5**) (ver figura 1.1.2.14). Por el contrario, el complejo **6** no muestra ninguna emisión en estado sólido ni a temperatura ambiente ni a 77 K. Para el caso de los compuestos **7** y **8** ocurre algo similar a temperatura ambiente; muestran emisiones a 535 nm (**7**) y 560 nm (**8**), y a 77 K se desplazan hacia el rojo, observándose a 558 nm (**7**) y 570 nm (**8**) (ver figura 1.1.2.15). Al igual que en el caso anterior el compuesto **9**, que presenta la misma disposición metálica que el complejo **6**, no muestra luminiscencia.

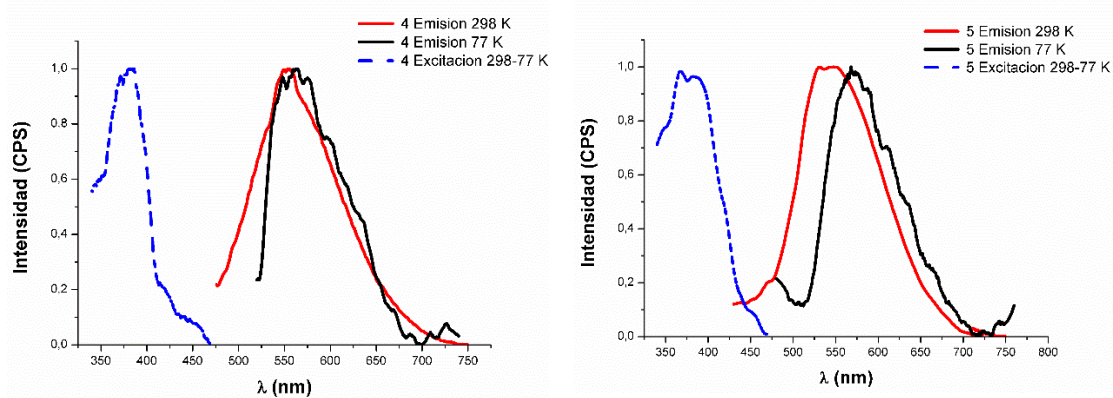


Figura 1.1.2.14: Espectros de excitación y emisión en estado sólido a 298 K y 77 K de los compuestos **4** (izquierda) y **5** (derecha).

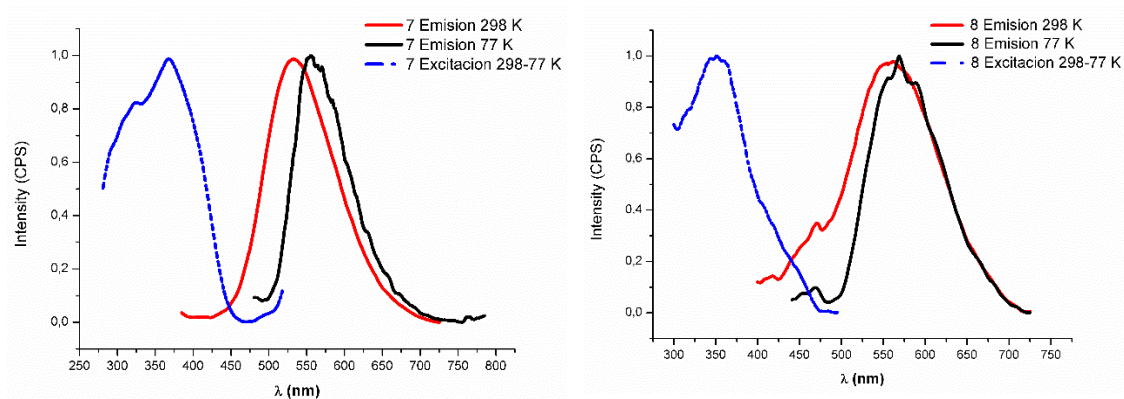


Figura 1.1.2.15: Espectros de excitación y emisión en estado sólido a 298 K y 77 K de los compuestos **7** (izquierda) y **8** (derecha).

A diferencia de los casos anteriores, los complejos **10**, **11** y **12**, donde el ligando utilizado es 4'-CH₃O-terpy, muestran luminiscencia independientemente del ligando perhalofenilo empleado. Para el caso de los complejos **10** y **11**, isoestructurales a los anteriores, muestran emisiones a temperatura ambiente a 530 nm y 545 nm, respectivamente; y al descender la temperatura a 77 K las emisiones se desplazan a menores energías apareciendo éstas a 560 nm (**10**) y 570 nm (**11**), tal como se muestra en la figura 1.1.2.16.

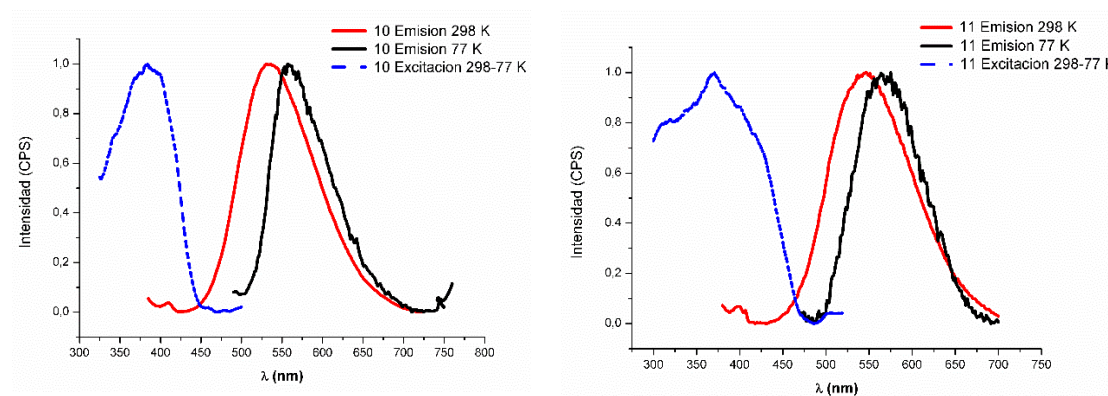


Figura 1.1.2.16: Espectros de excitación y emisión en estado sólido a 298 K y 77 K de los compuestos **10** (izquierda) y **11** (derecha).

Como consecuencia de estas observaciones, podría deducirse que las interacciones Au–Au están directamente relacionadas con las propiedades emisivas de este tipo de derivados, ya que los compuestos **6** y **9**, con una disposición Au–Ag–Au–Ag, no presentan propiedades emisivas.

En cambio, el complejo **12** muestra una disposición metálica completamente diferente, donde desaparecen las interacciones Au–Au, pero se mantiene el dímero de plata formando una cadena catiónica con una disposición $[\text{Au–Ag–Ag–Au–Ag–Ag–Au}]^+[\text{Au}]^-$. En este caso la emisión aparece a 530 nm a temperatura ambiente y 535 nm a 77 K, tal como se muestra en la figura 1.1.2.17.

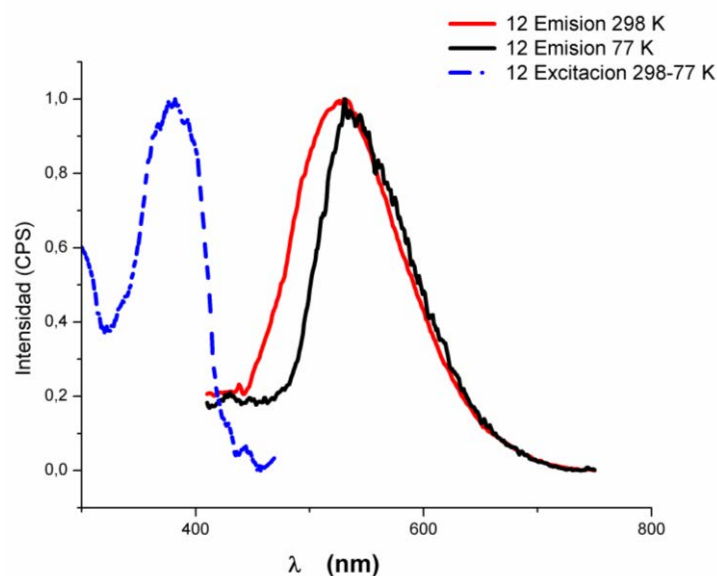


Figura 1.1.2.17: Espectros de excitación y emisión en estado sólido a 298 K y 77 K del compuesto **12**.

Las energías de emisión de los compuestos **4** y **5** parecen estar de acuerdo con la asignación de que las interacciones Au–Au están directamente relacionadas con las propiedades emisivas, puesto que distancias Au–Au más cortas producen emisiones menos energéticas, $d(\text{Au–Au}) = 3.248 \text{ \AA}$ (**4**) ($\lambda = 556 \text{ nm}$) y $d(\text{Au–Au}) 4.047 \text{ \AA}$ (**5**) ($\lambda = 545 \text{ nm}$). Como puede observarse en la figura 1.1.2.18, donde se muestra un diagrama de orbitales simplificado para los centros de oro, la existencia de interacciones aurofílicas conduce a la reducción de la diferencia energética entre los orbitales frontera HOMO y LUMO pertenecientes a los complejos de Au(I). De este modo, en ausencia de dichas interacciones, la diferencia energética entre los orbitales atómicos $5d_z^2$ y $6p_z$ es mayor y podría tener como consecuencia el que no presenten luminiscencia. En presencia de interacciones Au–Au, la combinación de los orbitales atómicos conduce a una disminución energética entre los orbitales moleculares frontera ($d\sigma^*$ HOMO y $p\sigma$ LUMO) permitiendo, así el salto electrónico. De la misma forma una distancia Au–Au más corta produce una mayor desestabilización del orbital $d\sigma^*$ (HOMO), por lo que disminuye la diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO y, por consiguiente, se produce un desplazamiento hacia el rojo.

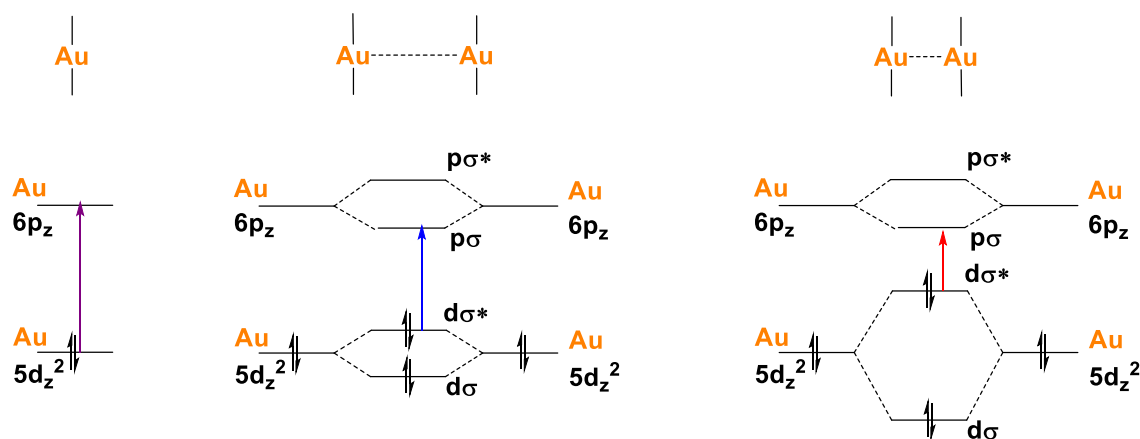


Figura 1.1.2.14: Diagrama de orbitales moleculares.

Si nos centramos en la emisión que presentan dichos derivados a 77 K podemos observar como el desplazamiento hacia el rojo del compuesto **5** es mucho mayor que el que sufre el compuesto **4** (ver figuras 1.1.2.8). Esta diferencia puede ser debida a que en el compuesto **5** la distancia entre los centros de oro es mayor y por consiguiente el enfriamiento puede producir una mayor contracción de la distancia intermetálica. Este

hecho se observa de igual manera para el resto de derivados, los compuestos que presentan mayores distancias Au–Au al descender la temperatura muestran un mayor desplazamiento hacia el rojo, como puede observarse en la tabla 1.1.2.7.

Tabla 1.1.2.7: Distancias Au–Au y energías de emisión a 298 K y 77 K.

Compuesto	Distancia Au-Au (Å)	λ_{em} (nm) T = 298 K	λ_{em} (nm) T = 77 K
4	3.248	556	565
5	4.047	545	570
7	3.460	535	558
8	3.311	560	570
10	3.177	530	560
11	3.233	545	570

Sin embargo, la distancia Au–Au parece no ser la única responsable de la luminiscencia que presentan estos derivados, ya que para el caso de los complejos **7**, **8**, **10** y **11** los cuales son isoestructurales a los complejos **4** y **5** la energía de la emisión no concuerda con las distancias Au–Au observadas (ver tabla 1.1.2.8). Esto pone de manifiesto que las características electrónicas del ligando 4'–X–terpy juegan un papel importante en las propiedades emisivas de los complejos sintetizados.

Tabla 1.1.2.8: Distancias Au–Au y energías de emisión.

Compuesto	Distancia Au–Au (Å)	Emisión (nm)
4	3.248	556
5	4.047	545
7	3.460	535
8	3.311	560
10	3.177	530
11	3.233	545

Por último, se midieron los tiempos de vida de emisión de los derivados en estado sólido y a temperatura ambiente, obteniéndose para todos los casos valores en el rango de los

microsegundos. Este hecho, junto con el gran desplazamiento de Stokes entre los espectros de excitación y emisión, y la presencia de metales pesados que favorecen el acoplamiento spin–órbita, sugieren una transición prohibida singlete–triplete, es decir que se trata de un proceso fosforescente (ver tabla 1.1.2.9). En la tabla 1.1.2.9 se muestran las propiedades de los complejos en estado sólido.

Tabla 1.1.2.9: Propiedades fotofísicas de los complejos **4**, **5**, **7**, **8**, **10**, **11** y **12**.

Compuesto	Emisión (ex) (nm)	Emisión (ex) (nm)	τ (μ s)	Stokes (cm^{-1})	Φ
	298 K	77 K			
4	556 (370)	565 (370)	0.85	9009.01	4.7
5	545 (370)	570 (370)	0.79	8508.51	4.1
7	535 (370)	558 (370)	1.06	8335.68	13.9
8	560 (370)	570 (370)	1.23	9170.13	2
10	530 (370)	560 (370)	0.96	8159.35	36.7
11	545 (370)	570 (370)	0.72	8508.51	11.4
12	530 (370)	558 (370)	0,79	8159.35	7.3

1.1.2. C Estudio teórico a nivel DFT y TD-DFT de los compuestos heterometálicos 4–12

Con el objetivo de confirmar el origen de las propiedades emisivas de los compuestos se han realizado cálculos teóricos a nivel DFT y TD-DFT, empleando el funcional M06-2X, sobre sistemas modelo que representan las estructuras en estado sólido. Los sistemas modelo utilizados se han construido a partir de las estructuras obtenidas por difracción de rayos X y representan todos los tipos de interacciones metalofílicas observadas experimentalmente, es decir, las interacciones Ag–Ag, Au–Ag y Au–Au. Para llevar a cabo el estudio computacional se han elegido como modelos los compuestos **4** y **5** donde el ligando utilizado es terpiridina y en los que la diferencia se encuentra en el ligando perhalofenilo empleado. El hecho de haber tenido que emplear modelos teóricos de gran tamaño que involucran ocho metales ha impedido la optimización total del sistema, por lo que se han utilizado los parámetros estructurales obtenidos experimentalmente como aproximación válida. Los modelos teóricos utilizados [$\{\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\}_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2$]₂ (**4a**) y [$\{\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_2\text{F}_3)_2\}_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2$]₂ (**5a**) se muestran en la figura 1.1.2.19 y donde la secuencia de metales es la siguiente: Au⁻ Ag⁺ Ag⁺ Au⁻ Au⁻ Ag⁺ Ag⁺ Au⁻.

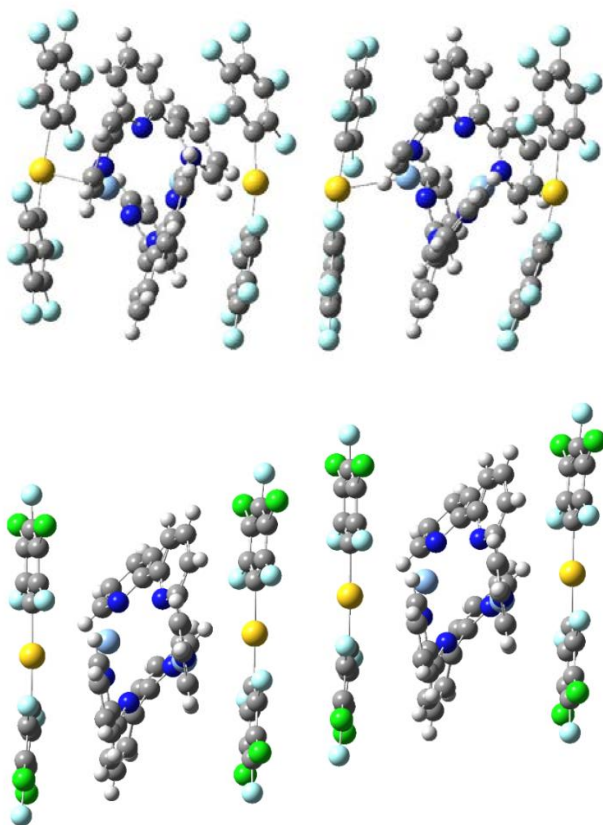


Figura 1.1.2.19: Modelos teóricos **4a** (arriba) y **5a** (abajo)

En primer lugar, se ha analizado la estructura electrónica de los modelos **4a** y **5a** a través de cálculos de los orbitales moleculares más importantes y el análisis de población de los mismos para comprobar la contribución de cada átomo o grupo de átomos al orbital correspondiente. En las tablas 1.1.2.10 y 1.1.2.11 se resumen los resultados obtenidos y en las figuras 1.1.2.20 y 1.1.2.21 se pueden ver las representaciones de los orbitales moleculares para los modelos **4a** y **5a** respectivamente.

Tabla 1.1.2.10: Análisis de población para el modelo **4a**, contribución de cada parte de la molécula %

	Au_{ext}	C₆F₅_{ext}	Au_{int}	C₆F₅_{int}	Ag	Terpy
LUMO+2	0	0	0	0	1	98
LUMO+1	0	0	0	0	2	97
LUMO	0	0	0	0	2	97
HOMO	1	0	59	21	10	9
HOMO-1	51	12	2	1	19	15
HOMO-2	0	0	11	86	2	1

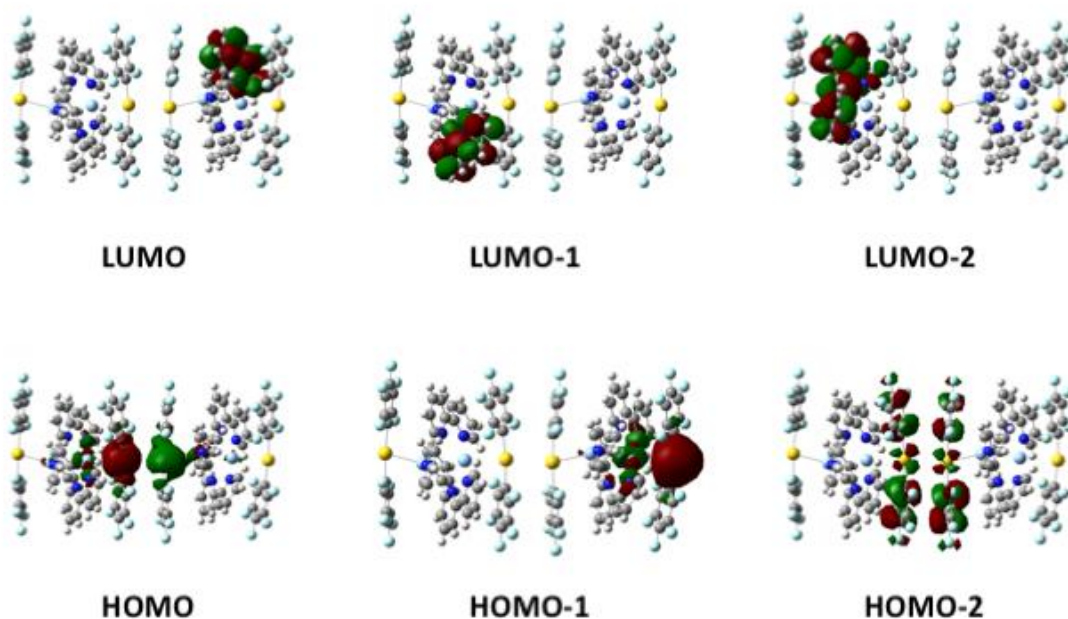


Figura 1.1.2.20: Orbitales moleculares del modelo **4a**.

Así, el análisis poblacional de los orbitales moleculares ocupados de mayor energía para el modelo **4a** muestra que el orbital HOMO está localizado principalmente en los centros

de oro de las unidades del anión aurato internos (Au_{int} 59 %), con una contribución del ligando $C_6F_5^-_{int}$ del 21 % y una contribución menor de las unidades $[Ag_2(terpy)_2]^+$ del 19 %. El orbital HOMO-1 está principalmente centrado en uno de los átomos de oro del anión aurato externo (Au_{ext} 51 %), con contribución de los ligandos $C_6F_5^-_{ext}$ (21 %) y con una contribución secundaria de la unidad $[Ag_2(terpy)_2]^+$ (34 %). En cambio, el orbital HOMO-2 se encuentra principalmente en las unidades internas del anión $[Au(C_6F_5)_2]^-$, con una contribución de los ligandos $C_6F_5^-_{int}$ del 86 % y del 11 % para los centros de Au_{int} . Para el caso de los orbitales moleculares vacíos de menor energía LUMO, LUMO+1 y LUMO+2 el análisis poblacional revela una contribución casi exclusiva de los ligandos terpiridina con una pequeña contribución de los centros de plata (2–3%).

Tabla 1.1.2.11: Análisis de población para el modelo **5a**, contribución de cada parte de la molécula %

	Au_{ext}	$C_6Cl_2F_3_{ext}$	Au_{int}	$C_6Cl_2F_3_{int}$	Ag	Terpy
LUMO+2	0	0	0	0	2	97
LUMO+1	0	0	1	1	3	96
LUMO	0	0	0	0	2	97
HOMO	1	0	48	31	13	7
HOMO-1	0	0	27	73	0	0
HOMO-2	36	31	6	7	11	9

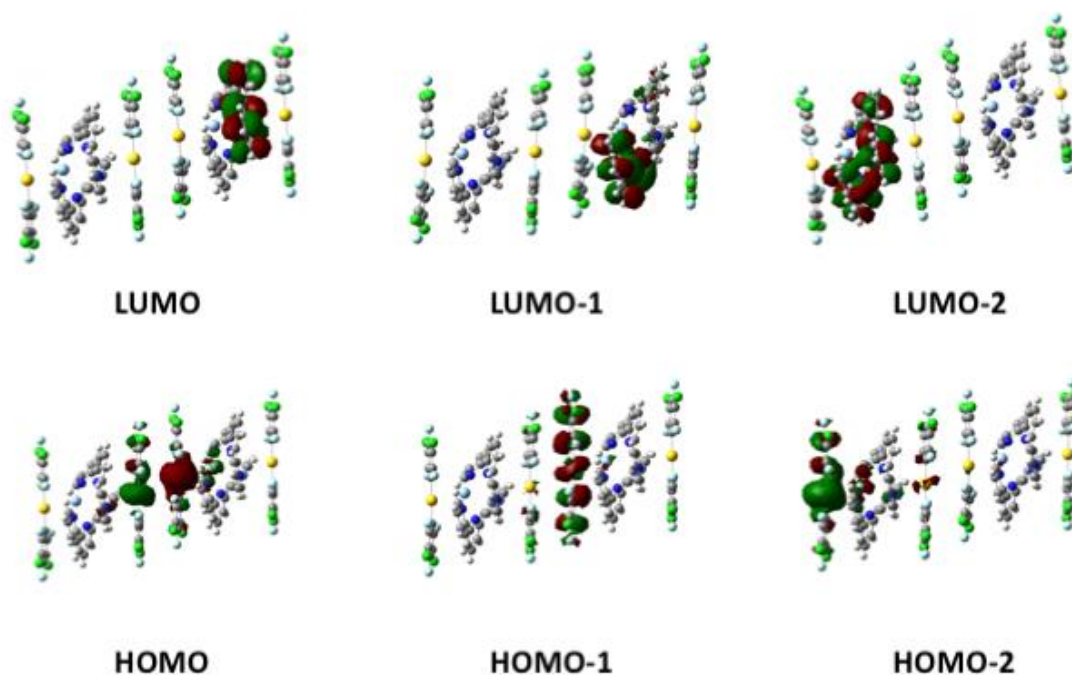


Figura 1.1.2.21: Orbitales moleculares del modelo **5a**.

En el caso del modelo **5a**, los resultados del análisis de población encontrados para los orbitales moleculares ocupados de mayor energía muestran una distribución similar a la del modelo **4a** con la principal diferencia de un intercambio de caracteres entre el HOMO-1 y HOMO-2. Así, el orbital HOMO se centra, de nuevo, en las unidades internas de oro (Au_{int} 48 %) con una aportación del ligando $C_6Cl_2F_3^-_{int}$ del 31 %, siendo del 79 % la densidad de población ubicada en las unidades internas del anión aurato $[Au(C_6Cl_2F_3)_2]^-$, y con una contribución menor de la unidad $[Ag_2(terpy)_2]^+$ (20 %). En este caso, el orbital molecular HOMO-1 se localiza únicamente en las unidades internas del anión aurato (Au_{int} 27 % y $C_6Cl_2F_3^-_{int}$ 73 %); en cambio, el orbital HOMO-2 se localiza principalmente en las unidades externas $[Au(C_6Cl_2F_3)_2]^-_{ext}$ (Au_{ext} 36 % y $C_6Cl_2F_3^-_{ext}$ 31 %), con una pequeña contribución del 13 % de las unidades internas (Au_{int} 6 % y $C_6Cl_2F_3^-_{int}$ 7 %). Tal y como ocurría en el modelo **4a**, los orbitales moleculares vacíos de más baja energía LUMO, LOMO+1 y LUMO+2 se localizan mayoritariamente en el ligando terpiridina.

Sí analizamos los resultados obtenidos, podemos proponer de forma cualitativa que las transiciones electrónicas partirán principalmente de las unidades $[AuR_2]^-$ ($R = C_6F_5$, $C_6Cl_2F_3$) y llegarán a los orbitales moleculares centrados en el ligando terpiridina, por lo que se producirán transferencias de carga entre la parte aniónica y catiónica de la molécula.

Para confirmar estos indicios, se ha realizado un análisis de la energía y de la fuerza del oscilador más intensas para las principales transiciones electrónicas singlete–singlete calculadas teóricamente usando como nivel de cálculo TD–DFT y comparando los resultados obtenidos con el espectro experimental de absorción en estado sólido. Teniendo en cuenta que, probablemente, el proceso de emisión sea un proceso fosforescente, dado que el tiempo de vida se encuentra en el rango de los microsegundos, el desplazamiento de Stokes es muy amplio y el fuerte acoplamiento spin–órbita que sufren este tipo de derivados, también hemos calculado la energía de la excitación más baja singlete–triplete y se ha comparado con el espectro experimental de excitación en estado sólido. En la tabla 1.1.2.12 y 1.1.2.13 se resumen las excitaciones singlete–singlete más importantes y la excitación singlete–triplete para los modelos **4a** y **5a** respectivamente; y en las figuras 1.1.2.22 y 1.1.2.223 se comparan las excitaciones calculadas teóricamente para los modelos **4a** y **5a** con los espectros de absorción y los espectros de excitación de los compuestos **4** y **5**.

Con el fin de reproducir teóricamente el espectro completo de absorción se han calculado las primeras transiciones singlete–singlete, las cuales coinciden con el perfil experimental del espectro de absorción UV-vis en estado sólido. Respecto al carácter de las transiciones singlete–singlete se observa una tendencia general en la que se producen transferencias de carga de las unidades bis(aril)aurato(I) al ligando terpiridina. Esto sugiere que las transiciones de transferencia de carga son las contribuciones más importantes a los espectros de absorción de los compuestos **4** y **5** pero no se puede descartar que las transiciones π – π^* entre los ligandos terpiridina jueguen un papel importante.

Si analizamos la primera transición singlete–triplete ($S_0 \rightarrow T_1$) la principal contribución para ambos modelos involucra a los orbitales moleculares HOMO y LUMO+1. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el análisis poblacional comentado anteriormente para ambos modelos, parece plausible que la transición electrónica responsable de la emisión fosforescente observada en los compuestos **4** y **5** podría tener su origen en una transferencia de carga del metal (fragmento aniónico $[\text{AuR}_2]^-$) al ligando (terpiridina) $^3(\text{MLCT})$. En el caso del modelo **4a**, la energía calculada para la transición $S_0 \rightarrow T_1$ aparece desplazada hacia el rojo si la comparamos con la energía calculada para el modelo **5a**. Este resultado está de acuerdo con los resultados experimentales ya que el compuesto **4a** presenta una distancia oro–oro más corta, lo que conduce a una desestabilización del orbital HOMO antienlazante y, por consiguiente, una disminución en la diferencia energética entre los orbitales involucrados en la transición electrónica responsable del proceso fosforescente (HOMO y LUMO+1) con el consecuente desplazamiento hacia el rojo en la emisión. Además, como se puede observar en las figuras 1.1.2.22 y 1.1.2.23 la transición singlete–triplete calculada para ambos modelos coincide con el espectro de excitación y con el límite de la banda observada en los espectros de UV–vis en estado sólido.

Tabla 1.1.2.12: Cálculos TD-DFT de las primeras excitaciones singlete-singlete y de la primera excitación singlete-triplete del modelo **4a**.

Excitación	λ_{cal} (nm)	f (s)	Contribución (%)
$S_0 \rightarrow T_1$	404		H \rightarrow L + 1 (56)
$S_0 \rightarrow S_1$	385	0.0412	H \rightarrow L+1 (69)
$S_0 \rightarrow S_2$	365	0.0127	H-1 \rightarrow L (67)
$S_0 \rightarrow S_3$	348	0.0132	H \rightarrow L+4 (50)
$S_0 \rightarrow S_4$	335	0.0422	H \rightarrow L+5 (50)
$S_0 \rightarrow S_{21}$	286	0.1650	H \rightarrow L+8 (23) H-4 \rightarrow L+6 (8)
$S_0 \rightarrow S_{24}$	283	0.2783	H \rightarrow L+16 (12) H \rightarrow L+8 (9)
$S_0 \rightarrow S_{29}$	279	0.1524	H \rightarrow L+12 (19) H \rightarrow L+9 (9)

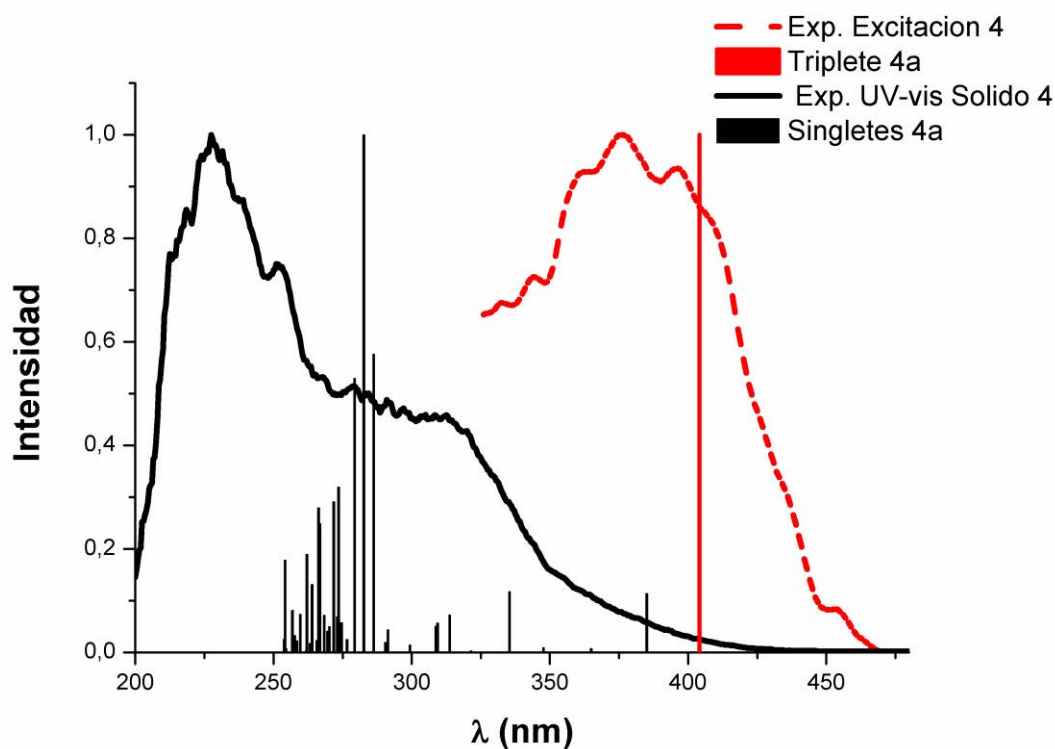


Figura 1.1.2.22: Comparación entre el espectro de absorción UV-vis en estado sólido del complejo **4** y excitaciones teóricas calculadas singlete-singlete a partir del modelo **4a** (negro), y comparación entre el espectro de excitación experimental y la excitación teórica singlete-triplete calculada a partir del modelo **4a** (rojo).

Tabla 1.1.2.13: Cálculos TD-DFT de las primeras excitaciones singlete-singlete y de la primera excitación singlete-triplete del modelo **5a**.

Excitación	λ_{cal} (nm)	f (s)	Contribución (%)
$S_0 \rightarrow T_1$	360		H \rightarrow L + 1 (41)
$S_0 \rightarrow S_1$	340	0.0337	H \rightarrow L+1 (53)
$S_0 \rightarrow S_2$	332	0.0190	H-2 \rightarrow L+2 (25) H-2 \rightarrow L+3 (23)
$S_0 \rightarrow S_3$	328	0.0146	H-5 \rightarrow L+3 (16) H \rightarrow L+2 (15) H \rightarrow L+3 (19)
$S_0 \rightarrow S_{39}$	266	0.1208	H-29 \rightarrow L (14) H-29 \rightarrow L+1 (12)
$S_0 \rightarrow S_{47}$	262	0.1205	H-9 \rightarrow L+5 (20)
$S_0 \rightarrow S_{54}$	260	0.1182	H-23 \rightarrow L+3 (16)
$S_0 \rightarrow S_{65}$	254	0.1190	H-18 \rightarrow L (35)

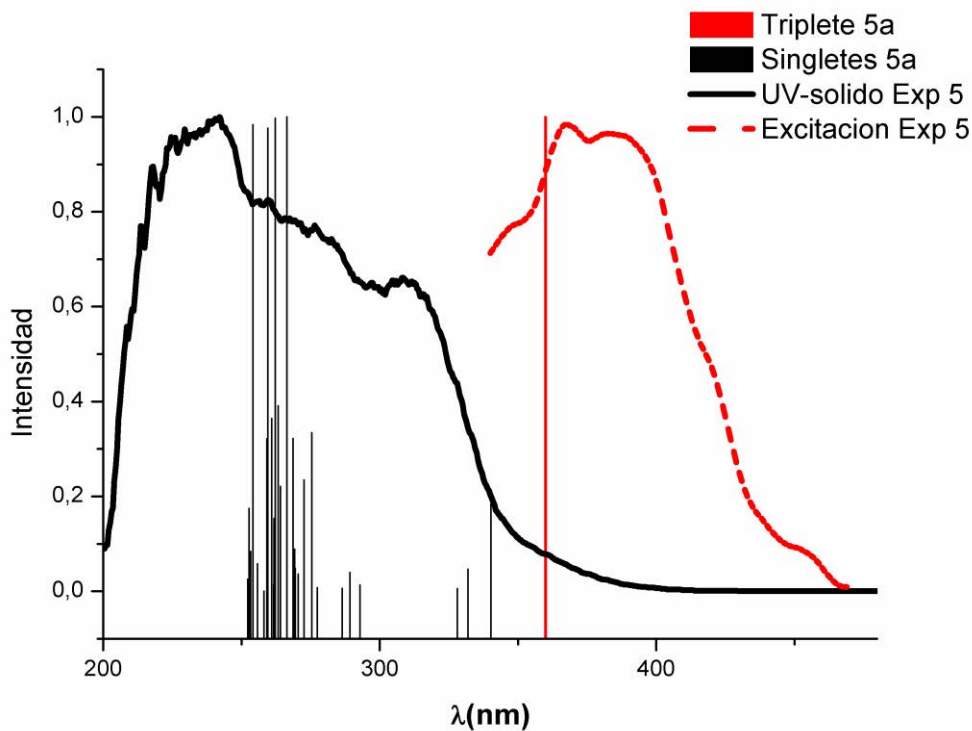


Figura 1.1.2.23: Comparación entre el espectro de absorción UV-vis en estado sólido del complejo **5** y excitaciones teóricas calculadas singlete-singlete a partir del modelo **5a** (negro), y comparación entre el espectro de excitación experimental y la excitación teórica singlete-triplete calculada a partir del modelo **5a** (rojo).

Una vez determinado que las transiciones de transferencia de carga entre los aniones bis(aril)aurato(I) al ligando terpiridina son las responsables del comportamiento emisor de los compuestos **4** y **5** se llevaron a cabo cálculos teóricos para determinar cómo afecta el uso de los diferentes ligandos terpiridina. La presencia de un sustituyente dador o aceptor provocara cambios en la estructura electrónica del ligando terpiridina y, por lo tanto, en la energía del orbital LUMO provocando cambios en la energía de emisión. Para llevar a cabo los cálculos teóricos se ha elegido como modelos los compuestos **4**, **7** y **10** donde el ligando utilizado es pentafluorofenilo (C_6F_5) y varía el ligando 4'-X-terpy empleado. En estos cálculos se ha realizado un estudio cualitativo de las estructuras electrónicas de los compuestos estudiados para evaluar la influencia de los sustituyentes en el ligando terpy. Se ha empleado el software TURBOMOLE 6.1 para realizar cálculos DFT en los que se ha usado el funcional B3-LYP. Teniendo en cuenta que, probablemente, el proceso de emisión sea un proceso fosforescente en todos los casos se ha calculado la excitación singlete-triplete más probable. Los cálculos TD-DFT (B3-LYP) se han llevado a cabo sobre sistemas modelo que representan las estructuras en estado sólido. Los sistemas modelo utilizados se han construido a partir de las estructuras obtenidas por difracción de rayos X. Los modelos teóricos utilizados [$\{Au(C_6F_5)_2\}_2Ag_2(terpy)_2$]₂ (**4a**), [$\{Au(C_6F_5)_2\}_2Ag_2(4'-Cl-terpy)_2$]₂ (**7a**) y [$\{Au(C_6F_5)_2\}_2Ag_2(4'-CH_3O-terpy)_2$]₂ (**10a**) se muestran en la figura 1.1.2.24 y como en el caso anterior muestran una distribución metálica $Au^- Ag^+ Ag^+ Au^- Au^- Ag^+ Ag^+ Au^-$.

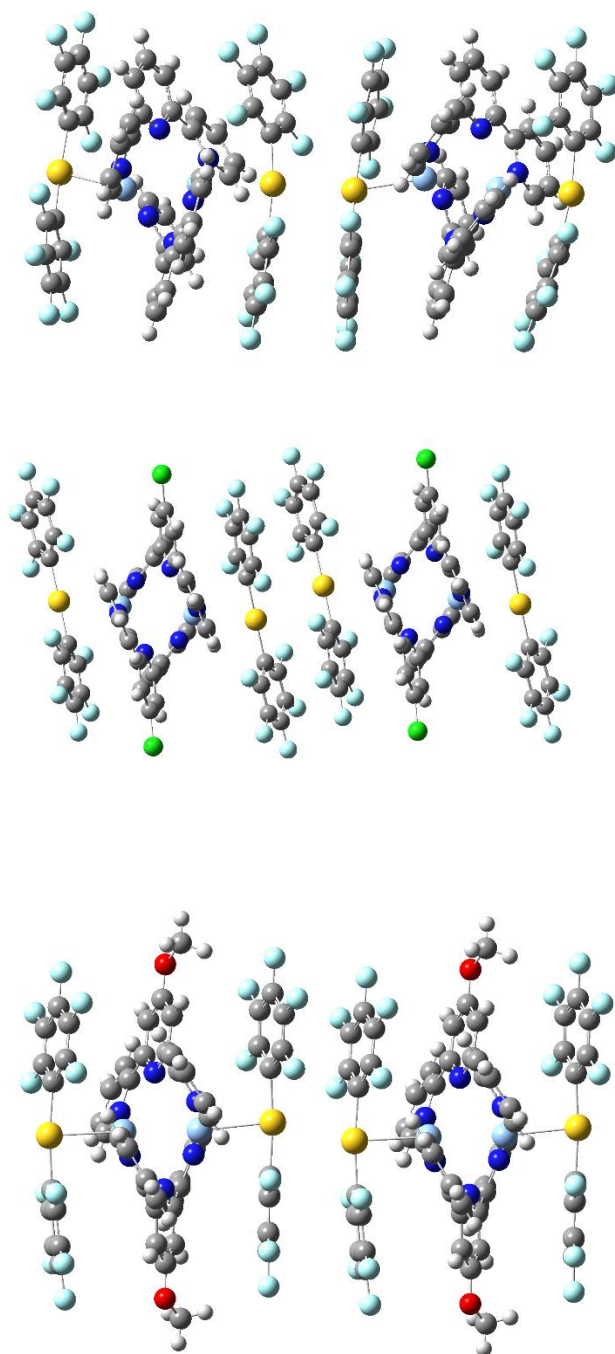


Figura 1.1.2.24: Modelos teóricos **4a** (arriba), **7a** (centro) y **10a** (abajo).

Si analizamos la primera transición singlete–triplete ($S_0 \rightarrow T_1$) para los tres modelos las principales contribuciones en todos los casos involucran a los orbitales moleculares HOMO centrados en todos los casos en los centros de Au que mantienen interacción (fragmento aniónico $[\text{AuR}_2]^-$) y los orbitales LUMO–LUMO+1 en el modelo **4a**, LUMO–LUMO+2 en el modelo **7a** y LUMO+1 en el caso del modelo **10a** que, en todos los casos,

se encuentran centrados mayoritariamente en el ligando 4'-X-terpy (ver tabla 1.1.2.14 y figuras 1.1.2.25, 1.1.2.26 y 1.1.2.27).

Tabla 1.1.2.14: Cálculos TD-DFT de la primera excitación singlete-triplete para los modelos **4a**, **7a**, **10a**.

Sustituyente	Modelo	Excitación	Contribución (%)
Cl	7a	$S_0 \rightarrow T_1$	H \rightarrow L + 2 (31) H \rightarrow L (55)
H	4a	$S_0 \rightarrow T_1$	H \rightarrow L+1 (38) H \rightarrow L (52)
CH ₃ O	10a	$S_0 \rightarrow T_1$	H \rightarrow L (75)

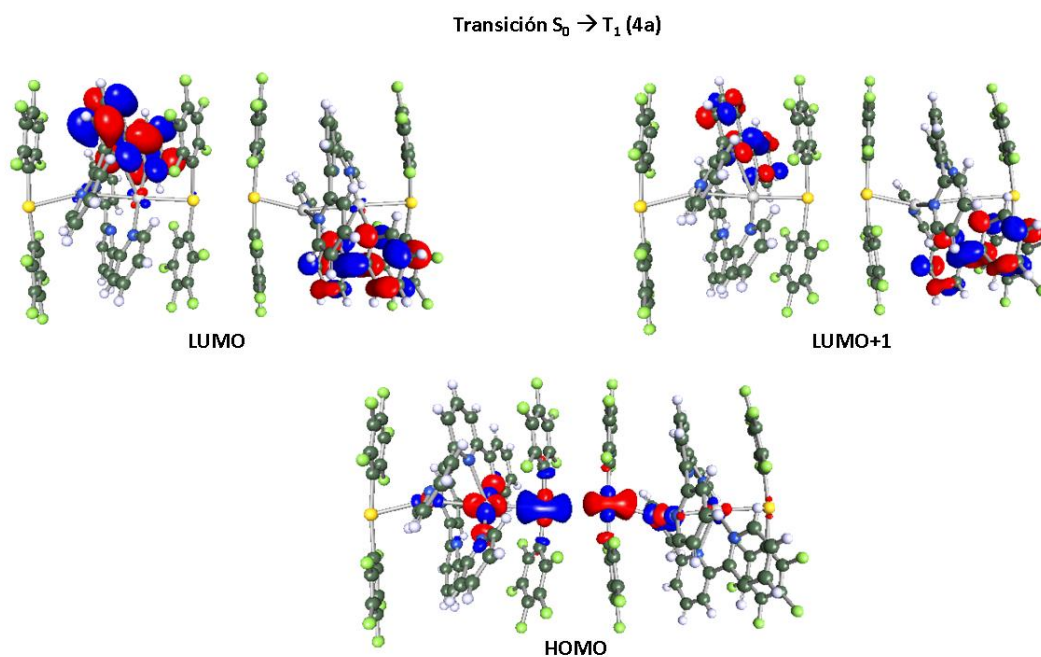


Figura 1.1.2.25: Representación gráfica de la primera excitación singlete-triplete para el modelo **4a**.

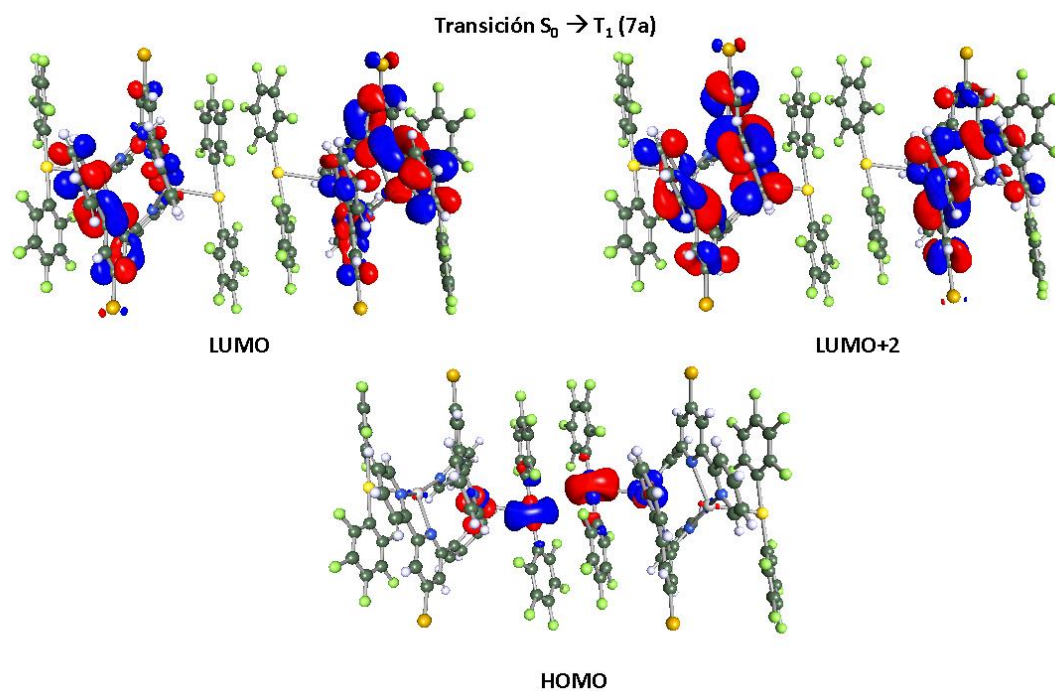


Figura 1.1.2.26: Representación gráfica de la primera excitación singlete-triplete para el modelo 7^a

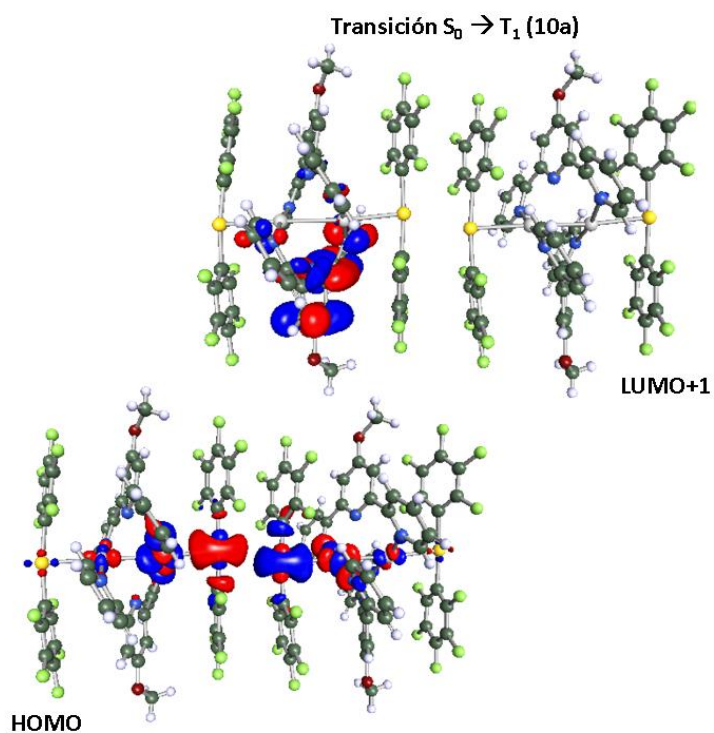


Figura 1.1.2.27: Representación gráfica de la primera excitación singlete-triplete para el modelo 10a

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos parece plausible que, de nuevo, la transición electrónica responsable de la emisión fosforescente observada podría tener su origen en una transferencia de carga del metal (fragmento aniónico $[\text{AuR}_2]^-$) al ligando (terpiridina) $^3(\text{MLCT})$, al igual que se observaba para los modelos teóricos **4a** y **5a**.

Con el fin de comprobar los cambios que se producen en las energías de los orbitales frontera involucrados en la transición $S_0 \rightarrow T_1$ se ha llevado a cabo un análisis comparativo de la energía de estos. En la figura 1.1.2.28 se muestra una representación gráfica de la energía de los orbitales involucrados en las principales transiciones responsables de la emisión de estos derivados. Como ya se ha comentado, la distancia Au–Au está directamente relacionada con la energía del orbital HOMO. Así, distancias Au–Au más cortas provocan una desestabilización de este orbital tal y como puede observarse en la figura 1.1.2.28. Si analizamos la energía de los orbitales LUMO y sucesivos se observa como al añadir un sustituyente aceptor (Cl) en posición 4' se produce una estabilización del orbital LUMO si lo comparamos con la energía de este mismo orbital en el caso del modelo **4a** donde se emplea como ligando terpiridina. En cambio, si el sustituyente utilizado tiene carácter dador (CH_3O) se produce una desestabilización del orbital LUMO (ver figura 1.1.2.28).

La combinación entre la modificación de la distancia Au–Au y el uso de los diferentes ligandos 4'–X–terpy produce cambios en las energías de los orbitales frontera ocupados y vacíos, respectivamente. Si analizamos la diferencia energética entre los orbitales involucrados en las transiciones responsables de la luminiscencia se observa como esta diferencia energética concuerda con la tendencia observada en las energías de emisión de los compuestos. Es decir, cuanto menor es la diferencia energética entre los orbitales frontera involucrados en la $S_0 \rightarrow T_1$ menor será la energía de emisión, tal como puede observarse en la figura 1.1.2.28.

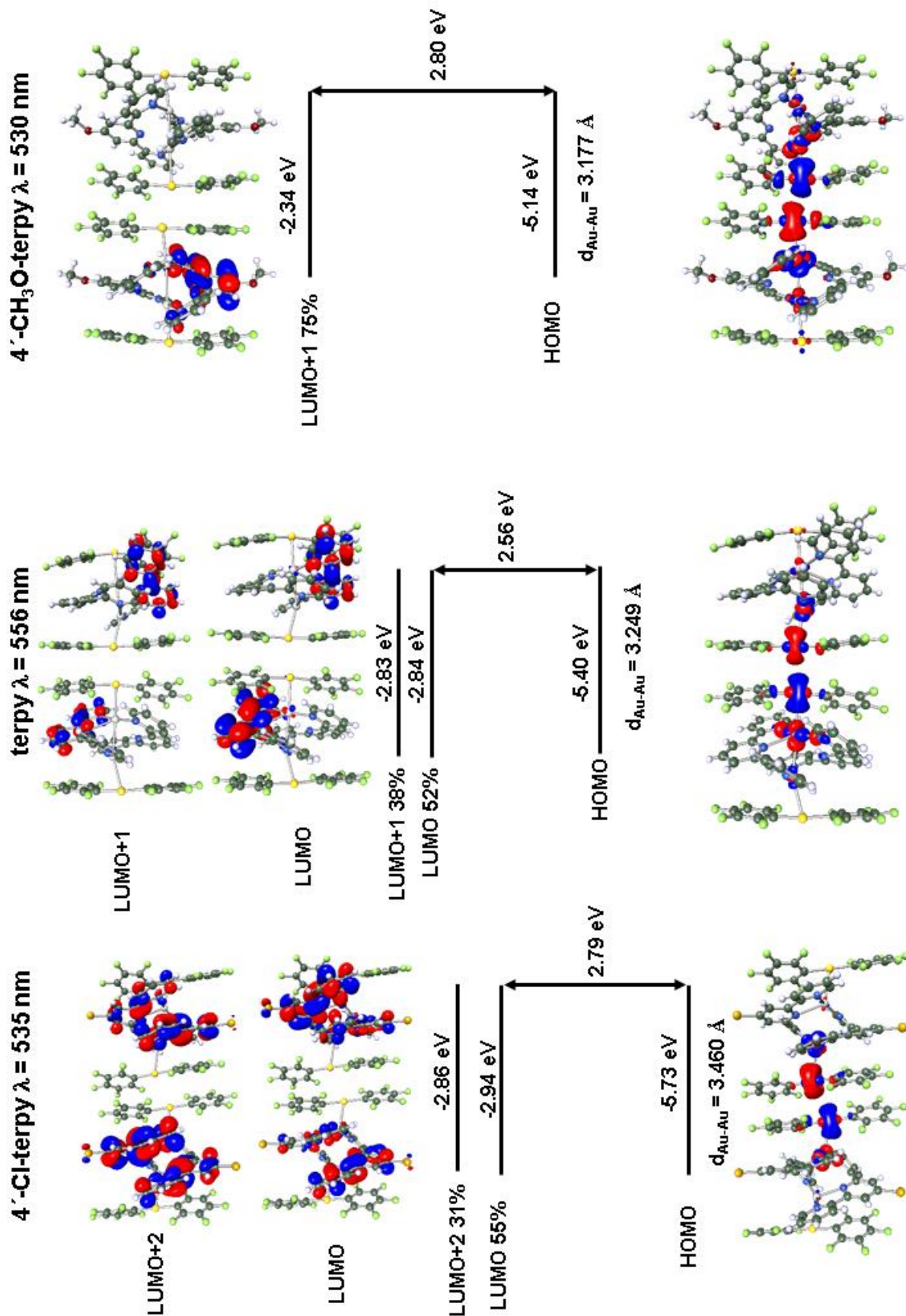


Figura 1.1.2.28: Representación gráfica de la energía de los orbitales frontera.

Por otro lado, con el objetivo de confirmar el origen de las propiedades emisivas del compuesto **12**, el cual presenta una estructura cristalina completamente diferente a los derivados anteriormente estudiados y que consiste en $\text{Au}^- \text{Ag}^+ \text{Ag}^+$, se han realizado cálculos teóricos a nivel DFT y TD-DFT (funcional M06-2X) sobre un sistema modelo que representa la estructura en estado sólido. El sistema modelo utilizado se ha construido a partir de la estructura de rayos X, se ha empleado un modelo catiónico donde se representan todos los tipos de interacciones metalofílicas observadas experimentalmente, es decir, las interacciones $\text{Ag}-\text{Ag}$ y $\text{Au}-\text{Ag}$. El modelo teórico utilizado $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^+$ (**12a**) se muestran en la figura 1.1.2.29.

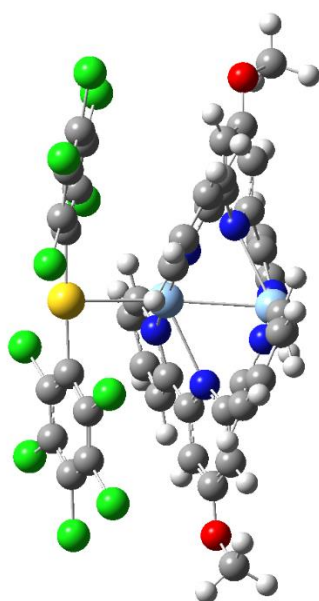
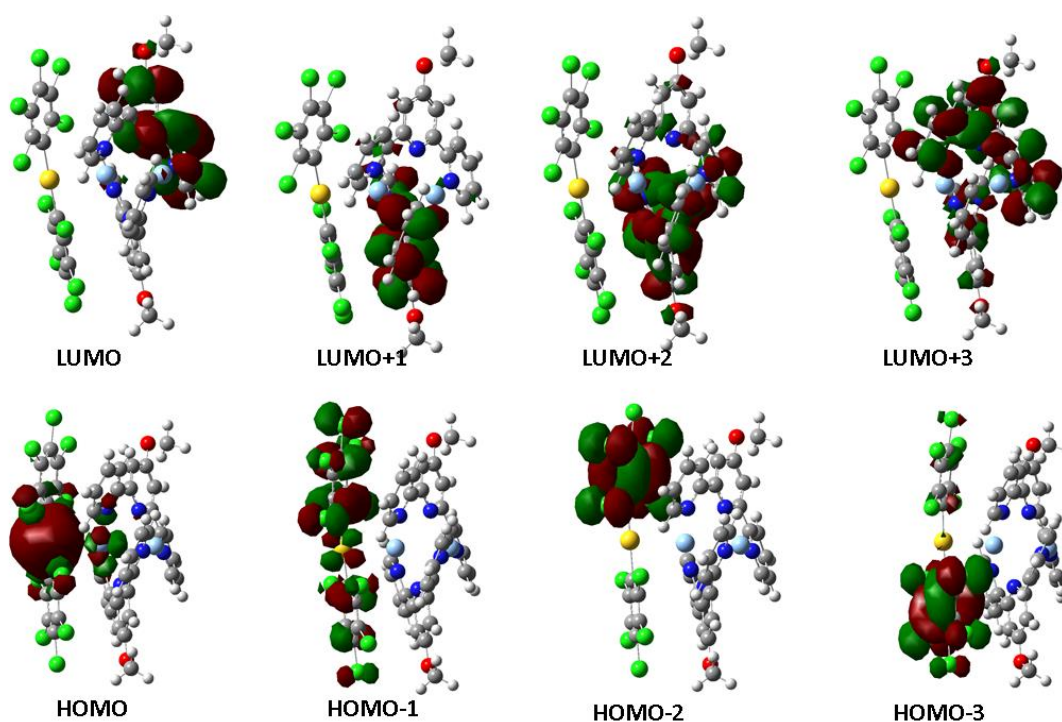


Figura 1.1.2.29: Modelo teórico **12a**.

En primer lugar, se ha analizado la estructura electrónica de los orbitales moleculares más importantes del modelo **12a** y el análisis de población de los mismos para comprobar la contribución de cada átomo o grupo de átomos. En la tabla 1.1.2.15 se resumen los resultados obtenidos del análisis de población para el modelo **12a** y en la figura 1.1.2.30 se pueden ver las representaciones de dichos orbitales moleculares.

Tabla 1.1.2.15: Análisis de población para el modelo **12a**, contribución de cada parte de la molécula %

	Au	C ₆ Cl ₅	Ag	CH ₃ O-Terpy
LUMO+3	0	2	4	95
LUMO+2	1	1	3	95
LUMO+1	0	0	3	97
LUMO	0	0	4	96
HOMO	69	19	6	6
HOMO-1	11	88	1	1
HOMO-2	0	99	0	1
HOMO-3	1	98	0	1

Figura 1.1.2.30: Orbitales moleculares del modelo **12a**.

Así, el análisis poblacional de los orbitales moleculares ocupados de mayor energía para el modelo **12a** muestra que el orbital HOMO está localizado principalmente en los centros de oro de las unidades del anión aurato (Au 69 %), con un aporte del ligando C₆Cl₅⁻ del 19 % y una contribución menor de las unidades [Ag₂(4'-CH₃O-terpy)₂]⁺ del 12 %. El orbital HOMO-1 está principalmente centrado en el ligando C₆Cl₅⁻ (88 %), con contribución del átomo de Au (11 %). En cambio, los orbitales HOMO-2 y HOMO-3 se

encuentra casi exclusivamente centrados en las unidades C_6Cl_5 99% y 98 %, respectivamente. Para el caso de los orbitales moleculares vacíos de menor energía LUMO, LUMO+1, LUMO+2 y LUMO+3 el análisis poblacional revela una contribución casi exclusiva de los ligandos 4'- CH_3O -terpy con una pequeña contribución de los centros de plata (3-4%).

Sí analizamos los resultados obtenidos, podemos anticipar que las excitaciones partirán principalmente de las unidades $[Au(C_6Cl_5)_2]^-$ y llegarán a los orbitales moleculares centrados en el ligando 4'- CH_3O -terpy, por lo que se producirán transferencias de carga entre la parte aniónica y catiónica de la molécula.

Para confirmar estos indicios, se ha realizado un estudio computacional a nivel TD-DFT empleando como funcional M06-2X para las principales transiciones singlete-singlete comparando estas con el espectro experimental de UV-vis de absorción en estado sólido. Además, teniendo en cuenta que, probablemente, el proceso de emisión sea un proceso fosforescente, también hemos calculado la energía de la excitación más baja singlete-triplete y se ha comparado con el espectro experimental de excitación en estado sólido. En la tabla 1.1.2.16 se resumen las excitaciones singlete-singlete más importantes y la excitación singlete-triplete y en la figura 1.1.2.31 se comparan las excitaciones calculadas teóricamente para el modelo **12a** con el espectro de absorción y el espectro de excitación del compuesto **12**.

Tabla 1.1.2.16: Cálculos TD-DFT de las primeras excitaciones singlete-singlete y de la primera excitación singlete-triplete del modelo **5a**.

Excitación	λ_{cal} (nm)	f (s)	Contribución (%)
$S_0 \rightarrow T_1$	373		H \rightarrow L +1 (18) H \rightarrow L +2 (38) H \rightarrow L +3 (9)
$S_0 \rightarrow S_1$	356.4	0.0115	H \rightarrow L (13) H \rightarrow L+1 (17) H \rightarrow L+2 (50)
$S_0 \rightarrow S_{11}$	298.6	0.0114	H-3 \rightarrow L+1 (11) H-3 \rightarrow L+2 (26) H-1 \rightarrow L+3 (24)
$S_0 \rightarrow S_{22}$	288.9	0.0338	H \rightarrow L+9 (23) H \rightarrow L+10 (12)
$S_0 \rightarrow S_{26}$	268.9	0.0611	H-6 \rightarrow L+1 (17) H-4 \rightarrow L (9)
$S_0 \rightarrow S_{27}$	268.6	0.0664	H-8 \rightarrow L (28) H-4 \rightarrow L+2 (11) H-2 \rightarrow L+1 (11)
$S_0 \rightarrow S_{32}$	261.4	0.0455	H-6 \rightarrow L+3 (11) H-5 \rightarrow L+2 (10) H \rightarrow L+8 (10)
$S_0 \rightarrow S_{38}$	254.2	0.0420	H-10 \rightarrow L+2 (13) H-1 \rightarrow L+4 (14)

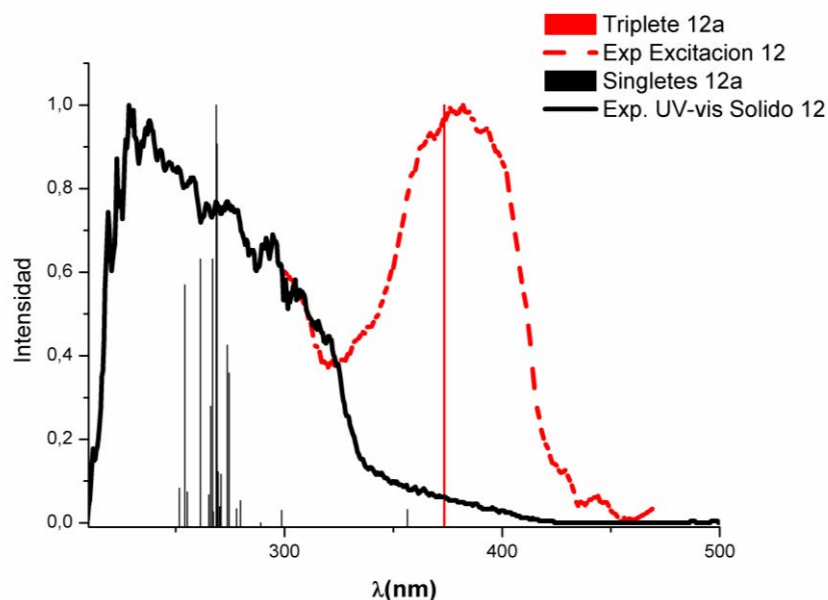


Figura 1.1.2.31: Comparación entre el espectro de absorción UV-vis en estado sólido del complejo **12** y excitaciones teóricas calculadas singlete-singlete a partir del modelo **12a** (negro), y comparación entre el espectro de excitación experimental y la excitación teórica singlete-triplete calculada a partir del modelo **12a** (rojo).

Se han calculado las primeras transiciones singlete–singlete, con objeto de reproducir teóricamente el espectro de absorción, estas transiciones coinciden con el perfil experimental del espectro de absorción UV-vis en estado sólido. Respecto al carácter de las transiciones singlete–singlete se observa una tendencia general en la que se producen transferencias de carga de las unidades aurato al ligando 4′–CH₃O–terpy. Esto sugiere que las transiciones de transferencia de carga son las contribuciones más importantes al espectro de absorción del compuesto **12** pero hay que tener en cuenta que las transiciones π – π^* entre los ligandos terpiridina y perhalofenilo no pueden ser descartadas.

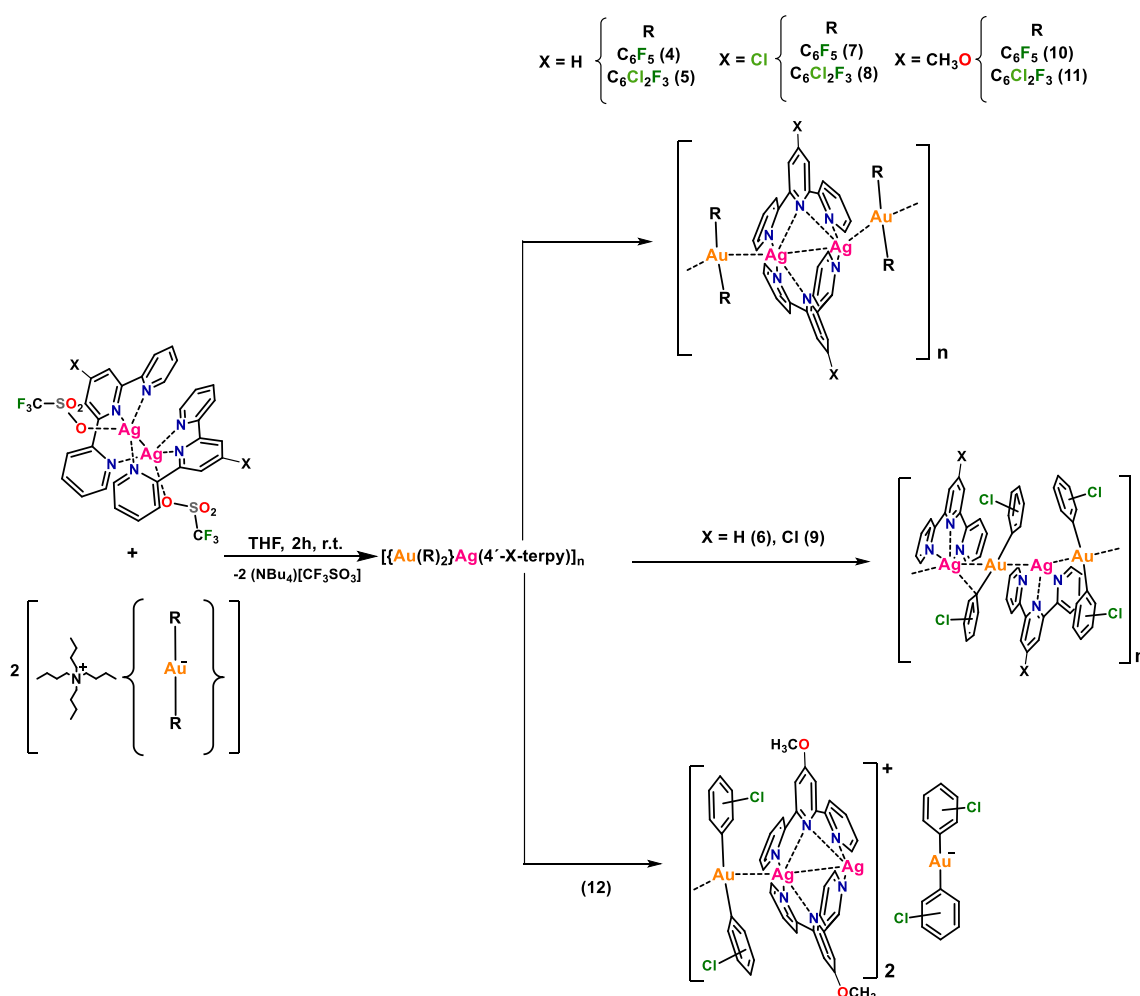
Si estudiamos la primera transición singlete–triplete ($S_0 \rightarrow T_1$) la principal contribución involucra a los orbitales moleculares HOMO y LUMO+2. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el análisis poblacional comentado anteriormente, parece probable que la transición electrónica responsable de la emisión fosforescente observada en el compuesto **12** podría tener su origen en una transferencia de carga del centro de oro (fragmento aniónico [Au(C₆Cl₅)₂][–]) al ligando (4′–CH₃O–terpy) ³(MLCT). Además, como puede observarse en la figura 1.1.2.31 la transición singlete–triplete calculada coincide con el espectro de excitación y con el límite de la banda observada en los espectros de UV–vis en estado sólido.

CAPÍTULO 1.2

CAPITULO 1.2

1.2.1 Introducción.

En el capítulo 1.1, la estrategia sintética para la obtención de una distribución de metales predeterminada, se basó en la síntesis del derivado dinuclear de plata (compuesto **1**), el cual, como ya comentamos, se mantiene en disolución. De esta forma, se obliga a las unidades aniónicas aurato a formar interacciones metalofílicas para compensar la carga +2 del complejo de plata, dando lugar a una secuencia metálica [Au–Ag–Ag–Au]_n (complejos **4**, **5**, **7**, **8**, **10** y **11**), en la que no se respeta la ley de Coulomb. La excepción quedó representada por los complejos **6**, **9** y **12**, donde probablemente, el impedimento estérico producido por los ligandos pentaclorofenilo, no posibilita la formación de interacciones Au–Au, y se traduce en la rotura del dímero de plata en el caso de los compuestos **6** y **9** y para el caso del complejo **12** en la formación de una cadena catiónica como se muestra en el esquema 1.2.1.1.



Esquema 1.2.1.1: Ruta sintética para la síntesis de los compuestos del capítulo 1.1.

Teniendo en cuenta estos resultados, nos preguntamos acerca de la posibilidad de controlar la formación de diferentes ordenamientos metálicos y la posterior conversión entre ellos a través del control de factores externos. Esta idea nos permitirá controlar la relación estructura-propiedad para una familia de complejos que muestran diferentes ordenamientos Au–Ag, de una manera racional.

En este sentido, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo un estudio de isomerización estructural dependiente del disolvente que conduce a los isómeros E y Z del complejo $[\{Au(C_6Cl_5)_2\}Ag([9]aneS_3)]_2$, molécula discreta con una disposición metálica que no se ajusta a la tradicional alternada^[70]. En este caso, el uso de ligandos macrocíclicos S–dadores unidos al centro de Ag(I) impide la formación de especies poliméricas o disposiciones intermetálicas alternativas. La reversibilidad del proceso de isomerización dependiente del disolvente permite un ajuste interesante de las propiedades luminiscentes de estos complejos.

En este trabajo, nos planteamos utilizar las posibilidades coordinativas del ligando terpiridina. Este es capaz de unirse a los centros de plata en forma de ligando tridentado quelato, lo que lleva a unidades $[Ag(terpy)]^+$; o como un ligando puente, lo que lleva a unidades $[Ag_2(terpy)_2]^{2+}$. Siguiendo esta idea intentamos ejercer un control del autoensamblaje entre los centros de Ag y Au mediante el estudio de los efectos de diferentes condiciones ambientales en disolución, como el disolvente y la temperatura de cristalización.

1.2.2 Derivados [$\{\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\}\text{Ag}(\text{terpy})\}_n$]

1.2.2. A Síntesis y Caracterización.

De acuerdo con los objetivos expresados en la introducción, y con el fin de diseñar nuevos materiales luminiscentes con un ordenamiento metálico predeterminado y el estudio de su posterior conversión a otro ordenamiento a través del control de factores externos, llevamos a cabo, un estudio de cómo afectan diferentes condiciones ambientales en disolución a la disposición metálica en estado sólido del compuesto **4** [$\{\text{Au}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2\}_n$] cuya preparación describimos en el capítulo 1.1.

En primer lugar, se realizó un estudio de como afecta el uso de diferentes disolventes al ordenamiento metálico del complejo **4**. Como se ha comentado en el capítulo anterior, para llevar a cabo la síntesis del complejo **4** se prepara una disolución de [$\text{Ag}_2(\text{terpy})_2$](CF_3SO_3)₂ (**1**) en THF y se añade en la proporción molar adecuada (1:2) el complejo de oro (NBu_4)[$\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$]. Tras 2 horas de reacción y la adición de *n*-hexano da lugar al compuesto buscado. La recristalización de **4** en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ a temperatura ambiente dio lugar a monocristales en los que se obtuvo una disposición de los fragmentos metálicos Au–Au–Ag–Ag, como ya se ha comentado. El patrón de rayos X de polvo de la muestra sólida precipitada en *n*-hexano a partir de la disolución de THF coincide con el patrón teórico observado en los monocristales que se obtienen en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (ver figura 1.2.2.1), lo que confirma la misma disposición estructural en ambas situaciones a temperatura ambiente y descarta un papel clave del cambio del disolvente (THF, CH_2Cl_2 , Et_2O , *n*-hexano) en la formación del polimorfo **4a** [$\{\text{Au}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2\}_n$].

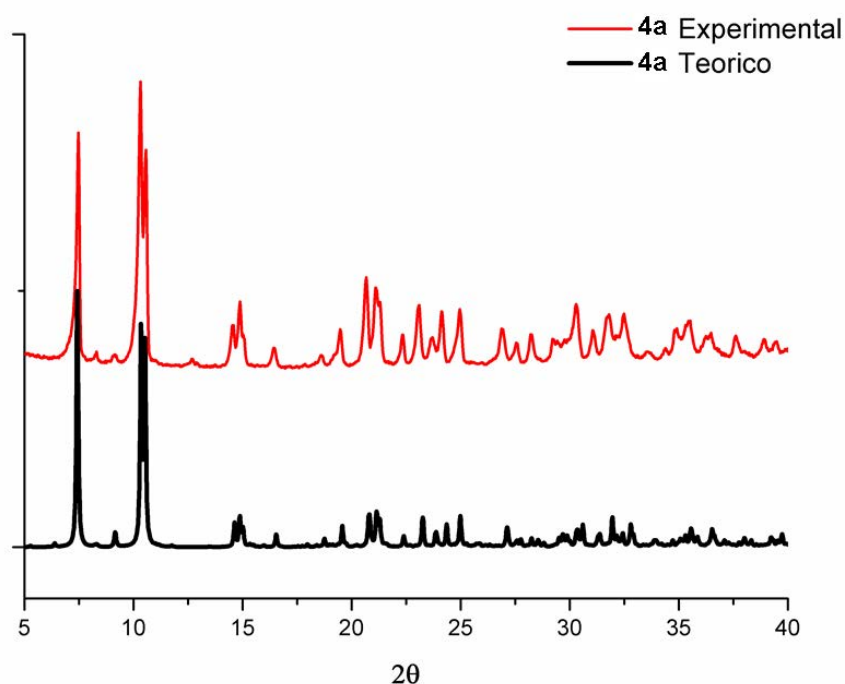


Figura 1.2.2.1: Patrón de rayos X de polvo experimental (rojo) y teórico (negro) del polimorfo **4a**.

Ahora bien, el siguiente paso fue el estudio que el efecto de la temperatura podría tener en la síntesis de este compuesto. Para ello se disolvió el complejo **4** en CH_2Cl_2 y se recrystalizó a 280 K por difusión lenta de Et_2O . En este caso se obtuvieron cristales que mostraban características diferentes a las del polimorfo **4a**. La diferencia más llamativa se observaba en las propiedades ópticas de dichos polimorfos; en el caso del polimorfo **4a**, como se ha comentado en el capítulo anterior, presentaba interesantes propiedades emisivas, por el contrario, el nuevo polimorfo (**4b**) no presenta propiedades ópticas.

Al analizar los espectros de infrarrojo de los polimorfos **4a** y **4b** puede observarse que son prácticamente iguales, sin embargo, se observan diferencias en la forma e intensidad de las bandas que corresponden al ligando terpiridina, concretamente en la región correspondiente a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1628\text{--}1568\text{ cm}^{-1}$ y para $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{--H}) = 1013\text{--}992\text{ cm}^{-1}$. En estas dos regiones, se observa un patrón característico para cada polimorfo lo que nos sugiere la existencia de diferentes modos de coordinación entre los centros de plata y el ligando terpiridina. Las señales correspondientes al anión aurato $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ aparecen en la misma posición para ambos polimorfos $1502, 954, 781\text{ cm}^{-1}$.

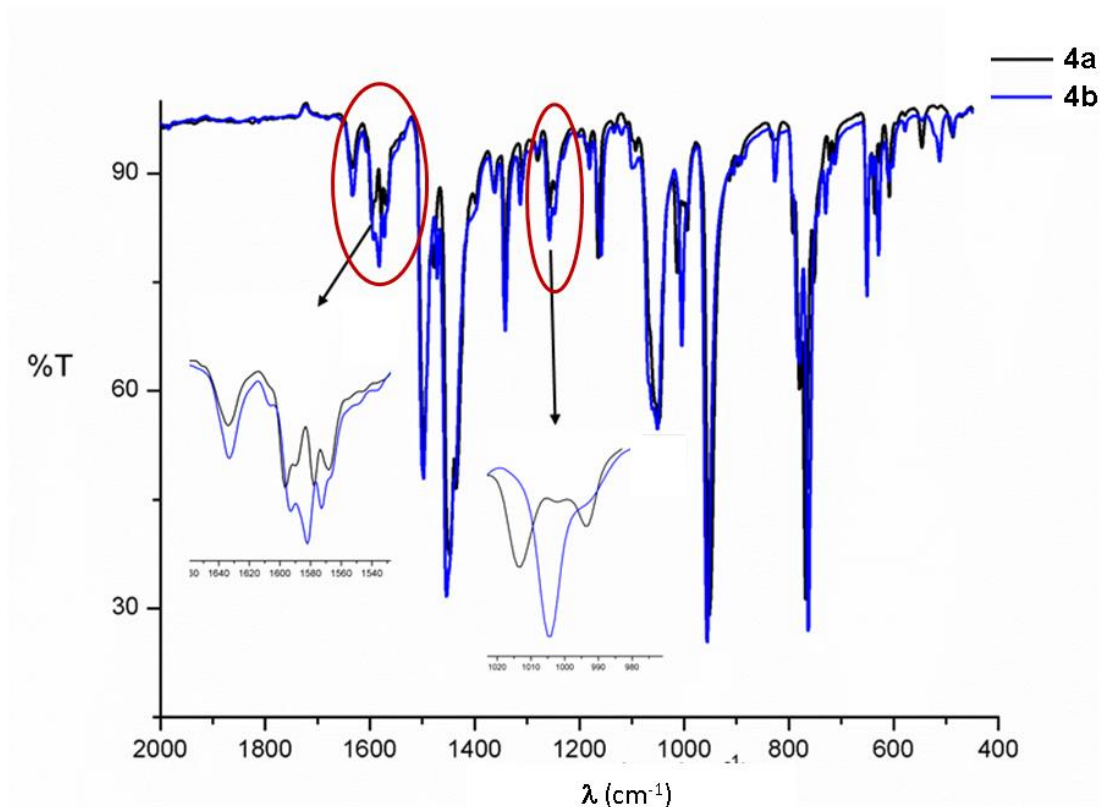


Figura 1.2.2.2: Espectros de infrarrojo de los polimorfos **4a** (negro) y **4b** (azul).

También, se han registrado los espectros de masas, tanto de MALDI-TOF en estado sólido, como ESI masa exacta en CH₃CN. En ambos casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas para idénticas estequiometrías para ambos polimorfos. En los espectros de masas en estado sólido MALDI-TOF(+) se han detectado los fragmentos [Ag(terpy)]⁺: m/z = 340 y [Ag(terpy)₂]⁺: m/z = 573; y para MALDI-TOF(-) se observa el pico correspondiente a [Au(C₆F₅)₂]⁻: m/z = 531. En cambio, en los espectros de masa exacta (ESI, CH₃CN) se han encontrado los picos correspondientes a ESI(+) [{Au(C₆F₅)₂}Ag₂(terpy)₂]⁺ = 1210.9511 y ESI(-) [Au(C₆F₅)₂]⁻ = 530.9506.

Por su parte, los espectros de RMN a temperatura ambiente muestran las mismas señales para los polimorfos **4a** y **4b**, tanto en RMN de protón como en RMN de flúor (ver figura 1.2.2.3 y figura 1.2.2.4), por lo que en disolución y a 298 K ambos isómeros se corresponderían con idénticas formulaciones, presentando únicamente diferencias en estado sólido.

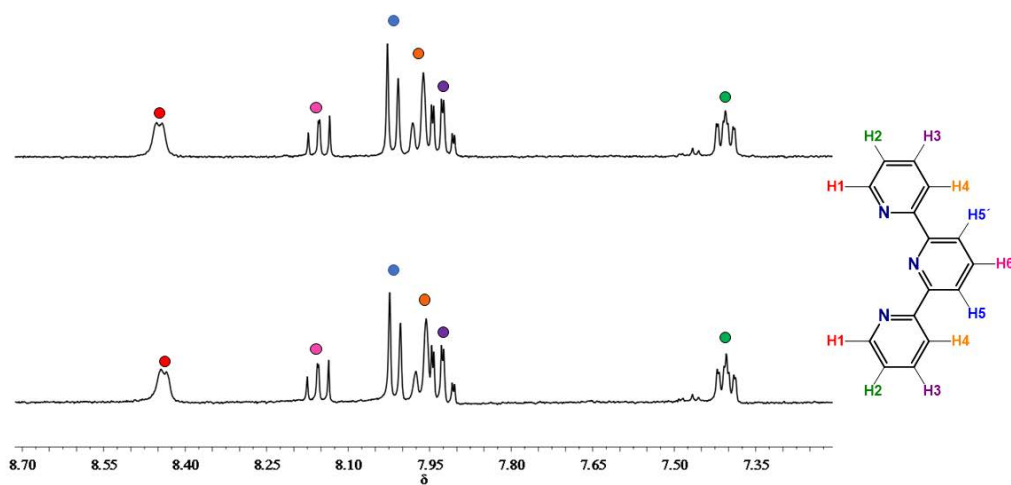


Figura 1.2.2.3: Espectros de RMN de protón en $[d_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2]$ **4a** (arriba) y **4b** (abajo).

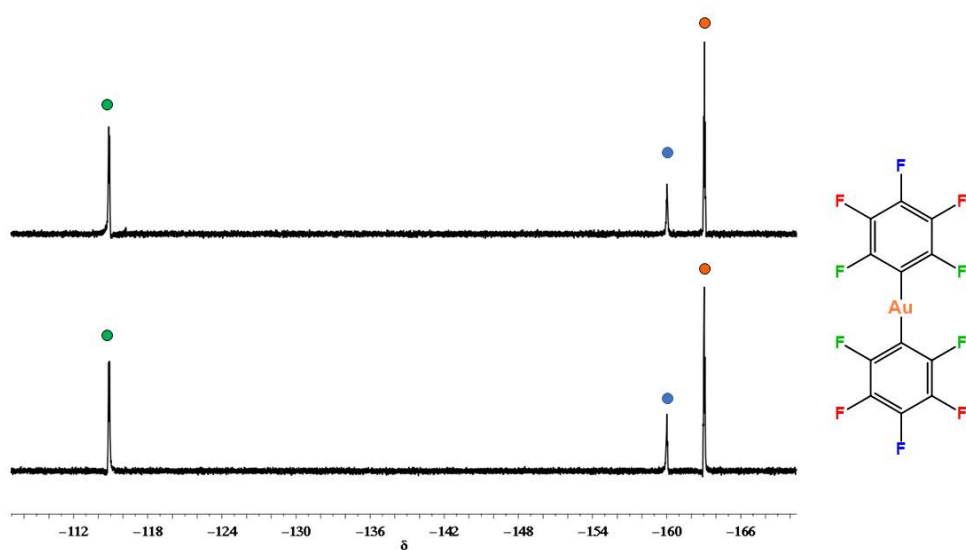


Figura 1.2.2.4: Espectros de RMN de flúor en $[d_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2]$ **4a** (arriba) y **4b** (abajo).

Con el fin de estudiar dichas diferencias estructurales entre los polimorfos **4a** y **4b** se hacía necesario un estudio por difracción de rayos X. Para ello se consiguieron monocristales adecuados para la determinación de su estructura cristalina. En el caso del polimorfo **4a** se obtuvieron los monocristales por difusión lenta de Et_2O sobre una disolución del compuesto **4** en CH_2Cl_2 a 298 K, y como se ha comentado en el capítulo

1.1, este polimorfo muestra dos moléculas independientes en la unidad asimétrica. En ambas se repite la unidad molecular $[\{\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\}_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]$ como se muestra en la figura 1.2.2.5.

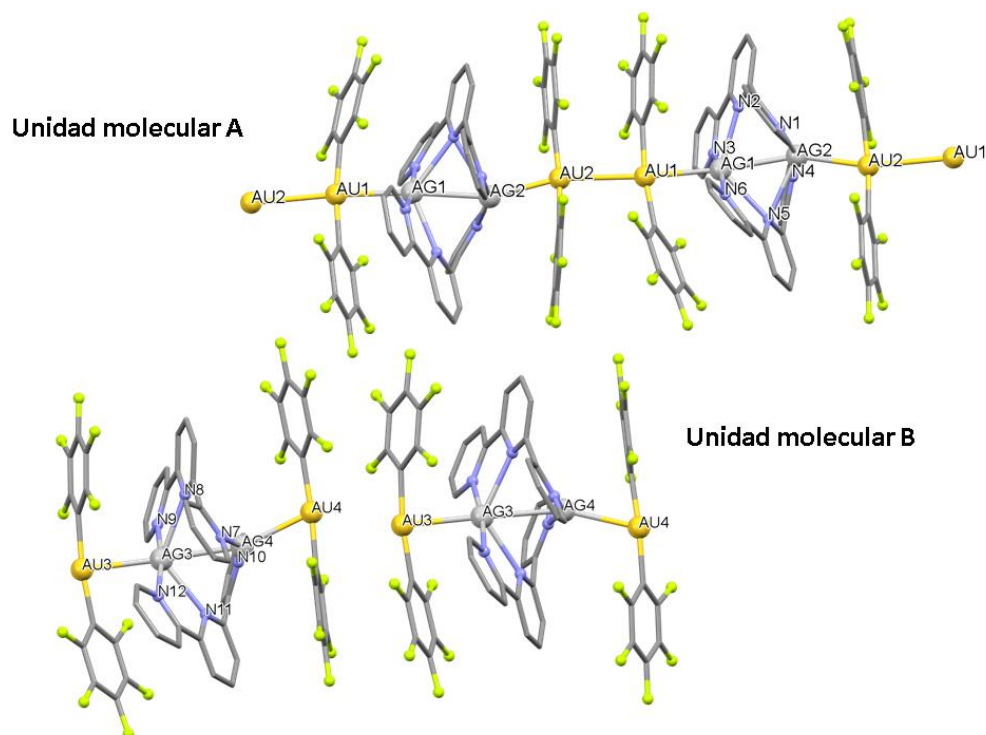


Figura 1.2.2.5: Estructura cristalina del polimorfo **4a**.

Para el caso del polimorfo **4b** se obtuvieron monocristales adecuados para la determinación de su estructura mediante difracción de rayos X en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ a 280 K. El compuesto **4b** cristaliza en un sistema triclinico $P\bar{1}$ con una molécula de CH_2Cl_2 por cada unidad Ag–Au como disolvente de cocristalización. La estructura del complejo **4b** consiste en una cadena polimérica formada por cationes $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$ y aniones $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ conectados a través de interacciones metalofílicas de Au–Ag y contactos Ag–C_{ipso}, que muestran una disposición estructural casi lineal –Ag–Au–Ag–Au– (figura 1.2.2.6). Esta disposición cumple electrónicamente con la regla de Coulomb, lo que parece excluir el papel de la especie dinuclear $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$ que asignábamos en el capítulo 1.1 a la formación del complejo **4**, y por lo tanto, las interacciones Ag–Ag y Au–Au observadas para el polimorfo **4a**.

En el caso del polimorfo **4b**, las distancias Ag–Au son de 2.7969 (3) y 2.7747 (3) Å, siendo más cortas que las observadas en el polimorfo **4a** (2.9141 (4)–2.8169 (6) Å). Probablemente estas distancias son más cortas debido a la alternancia de cargas positivas y negativas, lo que evita las repulsiones entre los fragmentos metálicos. Además, las distancias Au–Ag en **4b** también son más cortas que las observadas para [$\{\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\}\text{Ag}(\text{terpy})\}_n$ (**6**) (2.8970 (10) y 2.9070 (10) Å), donde se observa la misma disposición de metales que en **4b**, si bien, en el caso de **6** contiene grupos pentaclorofenilo que son más voluminosos lo que tendría una influencia estérica.

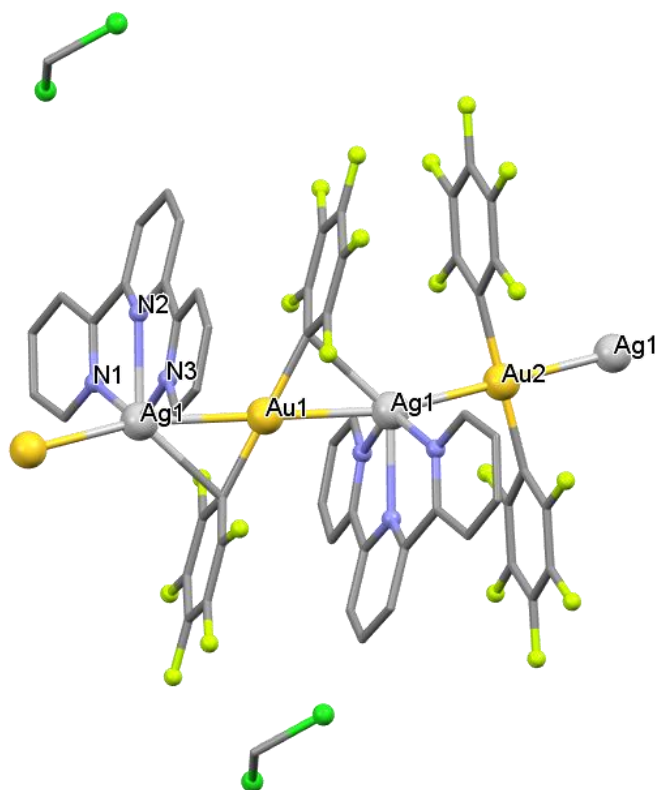


Figura 1.2.2.6: Estructura de rayos X del polimorfo **4b**.

Los centros de oro(I) en **4b** se coordinan de forma lineal a dos grupos arilo, mostrando distancias Au–C de 2.045 (5) Å y 2.073 (4) Å, valores típicos para este tipo de sistemas. Por su lado, cada átomo de plata está enlazado a los tres centros de nitrógeno del ligando terpiridina con distancias de enlace Ag–N que varían entre 2.390 (4) y 2.427 (4) Å. Estas distancias pueden compararse con las encontradas en [$\{\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\}\text{Ag}(\text{terpy})\}_n$ (**6**) 2.393 (9)–2.404 (9) Å, donde el ligando terpiridina también se coordina de forma tridentada

quelato al centro de Ag. Además, cada átomo de plata en el polimorfo **4b** mantiene un contacto Ag–C con el átomo de carbono *ipso* de un anillo pentafluorofenilo adyacente, mostrando una distancia Ag–C_{ipso} de 2.582 (4) Å, que se encuentra en el rango de distancias de Ag–C_{ipso} descritas para otros compuestos de Au–Ag (2.4396 (6) a 2.687 (6) Å) [11, 63, 64, 117-120].

Por último, también se observan interacciones π – π entre los anillos aromáticos del ligando pentafluorofenilo y los anillos del ligando terpiridina, con distancias entre centroides que van desde 3.837 Å hasta 3.860. Estas interacciones se ven reforzadas por los momentos cuadrupolares de signo opuesto que presentan los anillos aromáticos C₆F₅ y los anillos del ligando terpiridina^[113-115].

La presencia de enlaces de hidrógeno CH \cdots F y CH \cdots Cl en **4b** da lugar a la formación de una red 3D como se muestra en la figura 1.2.2.7.

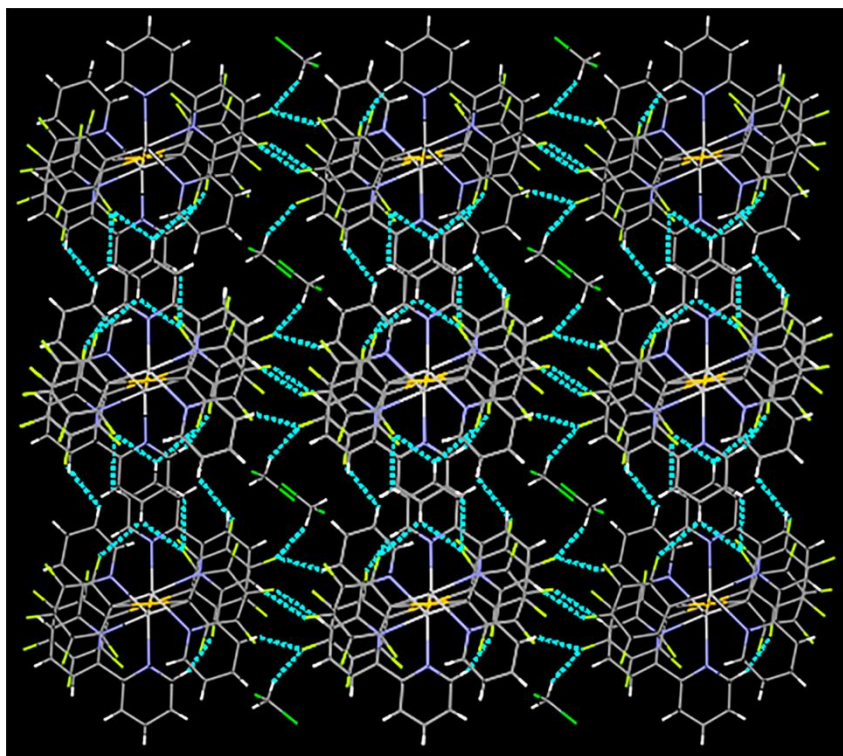


Figura 1.2.2.7: Estructura 3D generada por la formación de enlaces de hidrogeno entre las moléculas de CH₂Cl₂ y el polimorfo **4b**.

La influencia del disolvente en la disposición estructural quedó definitivamente descartada cuando se consiguieron monocristales adecuados para la determinación de la estructura cristalina del compuesto **4** a 280 K en THF/*n*-hexano. Como en el caso

anterior, se obtuvo una estructura similar a la del polimorfo **4b** en el mismo sistema cristalino triclinico P-1, aunque con dos moléculas de THF como disolvente de cristalización por cada unidad Ag–Au. En este caso, también, se obtiene una disposición metálica casi lineal en la que se respeta la alternancia de cargas–Ag–Au–Ag–Au–, formada por cationes $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$ y aniones $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ conectados a través de interacciones metalofílicas de Au–Ag y contactos Ag–C_{ipso} (ver figura 1.2.2.8).

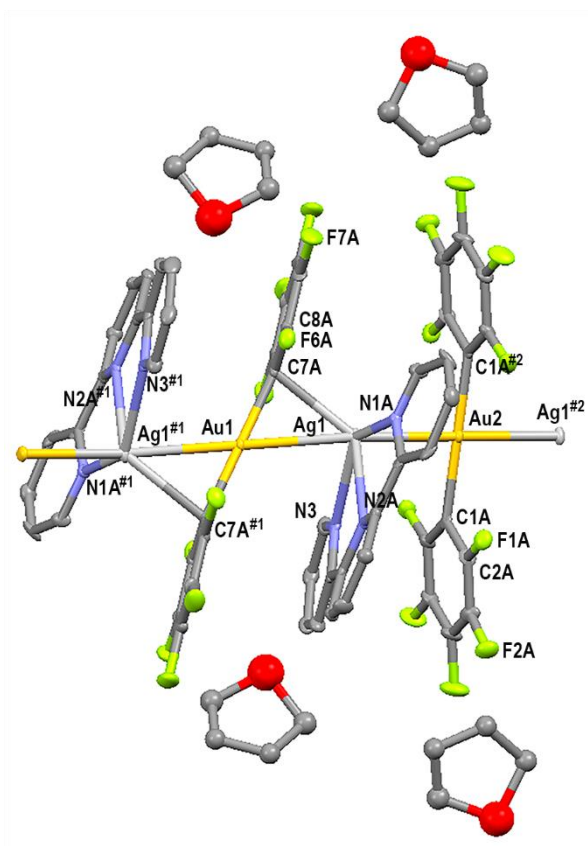


Figura 1.2.2.8: Estructura cristalina del polimorfo **4b** THF/*n*-hexano.

La diferencia más significativa entre las dos estructuras cristalinas con idéntico ordenamiento metálico (la obtenida en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ o la obtenida THF/*n*-hexano) es la presencia de desorden en los grupos perhalofenilo y en el ligando terpiridina, en la estructura obtenida en THF, en la que dichos ligandos aparecen en dos posiciones diferentes (50:50) como aparece en la figura 1.2.2.9.

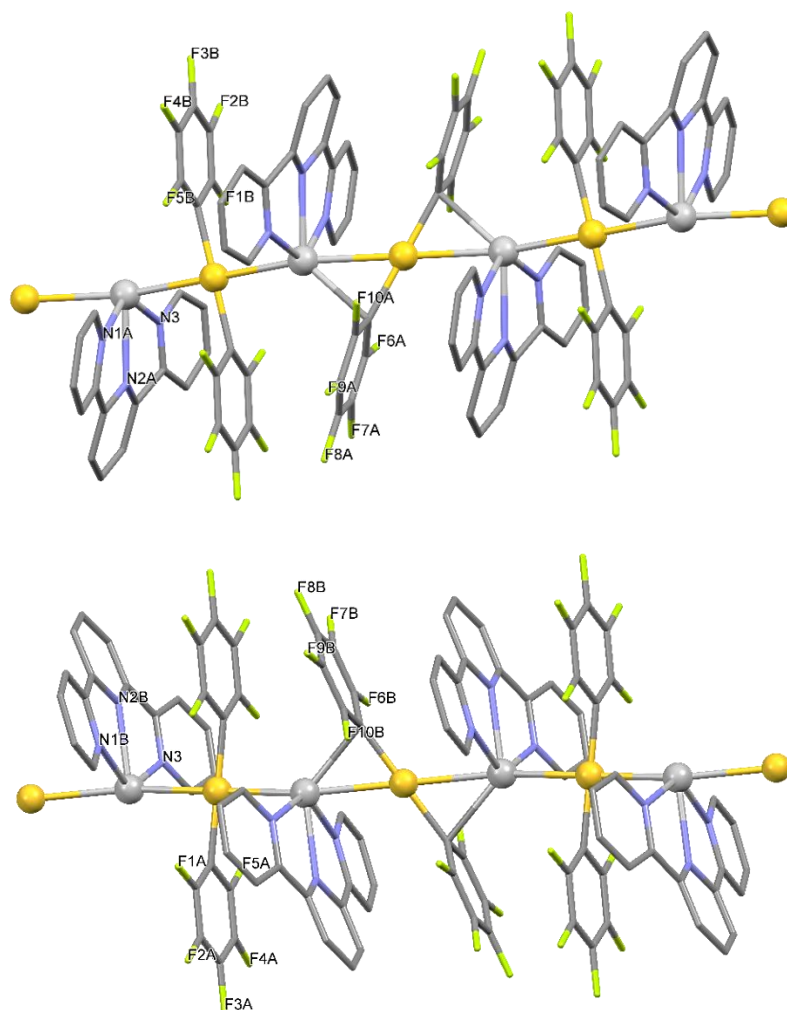


Figura 1.2.2.9: Distribución espacial de los ligandos en el polimorfo **4b** en THF observada el 50% de las veces.

Además, también se observan pequeñas variaciones en las distancias intermetálicas, siendo las distancias Au–Ag de 2.8090 (4) y 2.7882 (4) Å, ligeramente superiores a las observadas en el polimorfo **4b** en CH₂Cl₂ (ver tabla 1.2.2.1). En el caso de las distancias observadas entre Ag–N también se obtienen valores ligeramente superiores en la molécula obtenida en THF (2.395 (2)–2.512 (4) Å). En el caso ambas moléculas obtenidas en THF y CH₂Cl₂, se observan contactos Ag–C_{ipso} con una distancia de 2.520 (5) ó 2.521 (6) Å y 2.582(4), respectivamente, siendo valores típicos para este tipo de sistemas^[11, 63, 64, 117-120].

En la tabla 1.2.2.1 se muestran las distancias más relevantes observadas en los polimorfos **4a**, **4b** (CH₂Cl₂) y **4b** (THF).

Tabla 1.2.2.1: Distancias de enlace más significativas para los polimorfos **4a** y **4b**.

Distancias (Å)	Polimorfo 4a	Polimorfo 4b CH ₂ Cl ₂	Polimorfo 4b THF
Ag–Ag	2.9598(7) 2.9818(7)	–	–
Ag–N _{ext}	2.272(6) 2.290(6) 2.246(6) 2.257(6) 2.276(5) 2.284(6) 2.259(7) 2.269(6)	2.390(4) 2.427(4)	2.512(4) 2.507(4) 2.484(4)
Ag–N _{int}	2.482(6) 2.633(6) 2.530(6) 2.571(6)	2.393(4)	2.395(2)
Au–Ag	2.8951(6) 2.7730(6) 2.9141(6) 2.8169(6)	2.7969(3) 2.7747(3)	2.8090(4) 2.7882(4)
Au–Au	3.2444(4) 3.3410(4)	–	–
Au–C _(arilo)	2.035(7) 2.054(7) 2.030(9) 2.036(8) 2.034(7) 2.048(7) 2.033(9) 2.058(10)	2.063(4) 2.045(5)	2.053(7) 2.071(4) 2.057(8) 2.073(4)

Gracias a los datos cristalográficos podemos concluir que el uso de diferentes disolventes no afecta a la formación de los polimorfos **4a** y **4b**, y que el proceso que regula la formación de dichos polimorfos es la temperatura.

Además, también se ha comprobado la completa reversibilidad del proceso. La interconversión de un polimorfo en otro se produce con la simple disolución en CH₂Cl₂ o THF del polimorfo correspondiente y la posterior recristalización en Et₂O o *n*-hexano a la temperatura adecuada (298 K polimorfo **4a** y 280 K polimorfo **4b**), como se muestra en la figura 1.2.2.10.

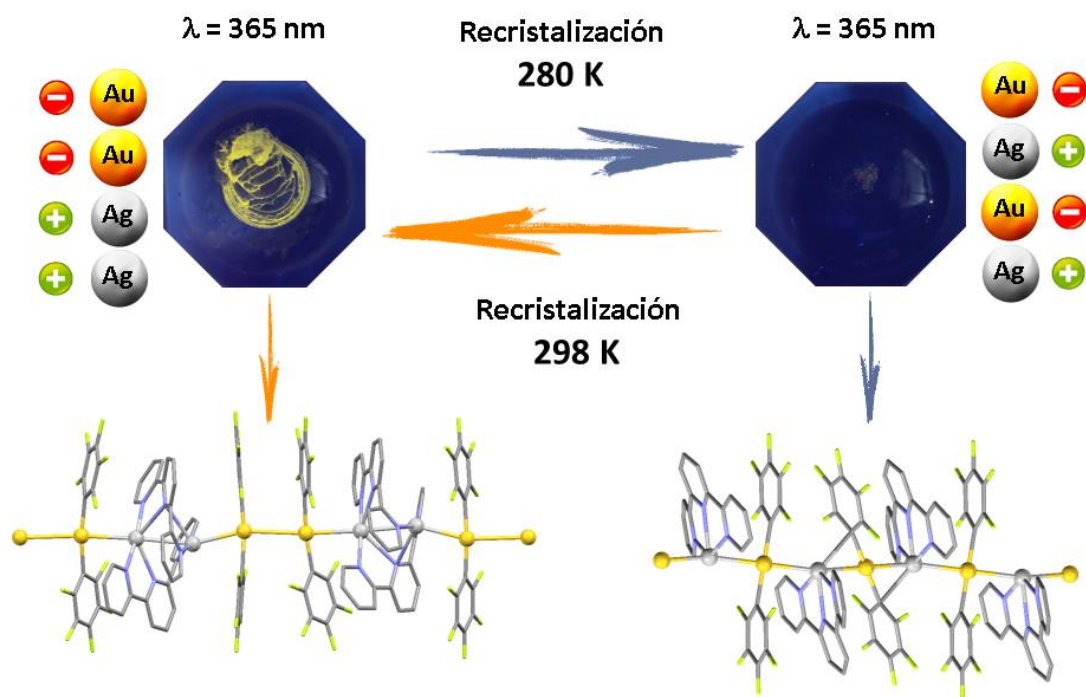


Figura 1.2.2.10: Interconversión de un polimorfo en el otro por cambios en la temperatura. Disolución del polimorfo correspondiente en CH_2Cl_2 o THF y recristalizado en Et_2O o *n*-hexano.

1.2.2. B Estudio de las propiedades ópticas de los compuestos 4a–4b.

En los polimorfos heterometálicos **4a** y **4b** las interacciones metalofílicas parecen jugar un papel importante, ya que el polimorfo **4a** muestra propiedades emisivas y el polimorfo **4b** no presenta luminiscencia.

En primer lugar, se han registrado los espectros de absorción UV-vis de los compuestos **4a** y **4b** en diclorometano a 298 K y 280 K, que son las temperaturas a las que se obtienen los diferentes polimorfos respectivamente. Sin embargo, los espectros UV-vis de los polimorfos **4a** y **4b** en disolución son idénticos tanto a 298 K como a 280 K tanto en la posición de las bandas como en su intensidad. Así, con esta técnica no somos capaces de observar las diferencias resultantes de los diferentes modos de coordinación del ligando terpiridina o su ordenamiento metálico (ver figura 1.2.2.11).

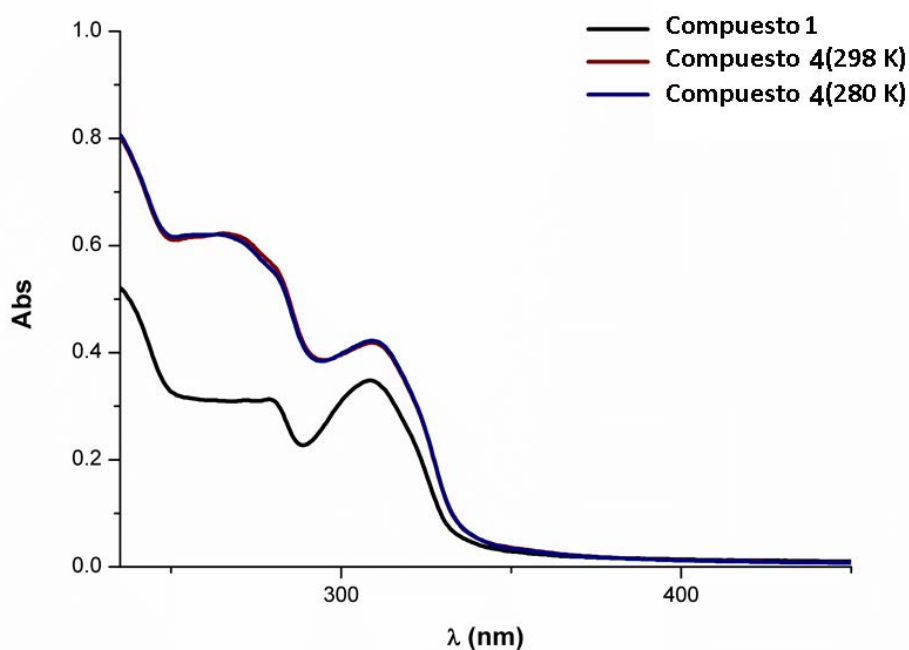


Figura 1.2.2.11: Espectros UV-vis en CH₂Cl₂ del compuesto **1** y compuesto **4** a 298 K y 280 K.

Como puede observarse, en la figura 1.2.2.11 las absorciones de los compuestos en disolución están dominadas por transiciones en los ligandos. El espectro de absorción del compuesto [Ag₂(terpy)₂](CF₃SO₃)₂ (**1**) muestra bandas a 250–280 nm y 310 nm que probablemente son debidas a transiciones $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$ en el ligando terpiridina. En disolución de diclorometano las bandas de absorción para los polimorfos **4a** y **4b** se

observan en la misma región que las absorciones del complejo **1**. La principal diferencia entre estas absorciones es la intensidad de los máximos de absorción de los complejos heterometálicos en el rango de 250–280 nm, este aumento de la intensidad de absorción probablemente se deba a la superposición con las absorciones $\pi-\pi^*$ asignadas a los ligandos pentafluorofenilo con las transiciones $\pi-\pi^*$ centradas en el ligando terpiridina^[11,64], como ya hemos comentado anteriormente.

También, se han registrado los espectros de absorción en estado sólido para ambos polimorfos (**4a** y **4b**), así como para el complejo precursor **1** (ver figura 1.2.2.12). En el espectro de absorción del compuesto **1** se observan absorciones intensas en la región de 250–300 nm debidas a las transiciones $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$ en el ligando terpiridina, similares a las que aparecen en disolución. La principal diferencia entre el espectro de UV–vis en disolución y en estado sólido se observa en la región menos energética alrededor de 400 nm donde se observa una cola en el espectro de UV–vis en estado sólido, estas absorciones pueden deberse a transiciones en las que están involucrados los centros de plata^[63].

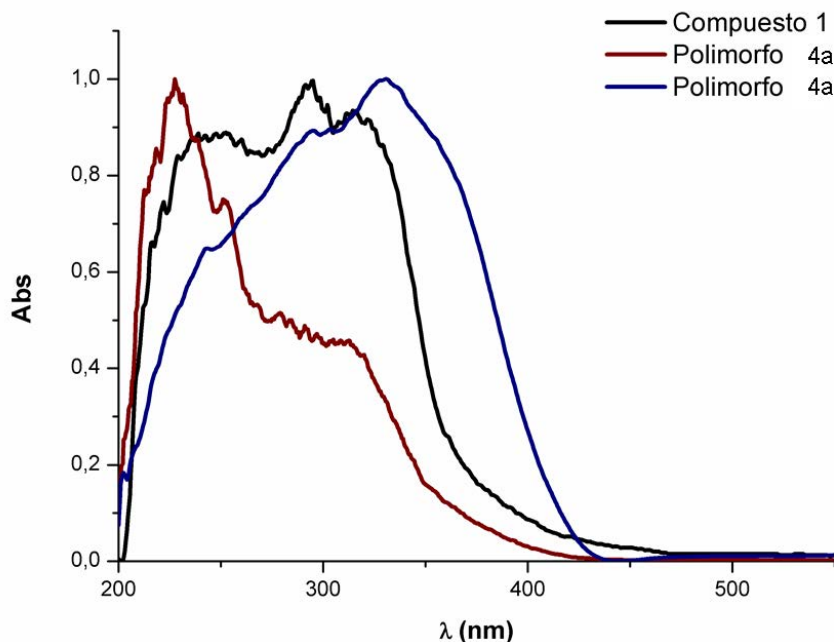


Figura 1.2.2.12: Espectros de UV–vis en estado sólido.

Lo más interesante respecto a los espectros de absorción en estado sólido es que en este caso, a diferencia de los espectros de UV–vis en diclorometano, se observan diferencias

significativas para los espectros de absorción en estado sólido para los polimorfos **4a** (rojo) y **4b** (azul), como puede observarse en la figura 1.2.2.12. Estas diferencias pueden atribuirse a la existencia de diferentes interacciones metalofílicas, así como a la diferente coordinación que presenta el ligando terpiridina a los centros de plata como ligando puente (**4a**) o tridentado quelato (**4b**).

El complejo **4a** muestra el máximo de absorción a 230 nm y un hombro cerca de 300 nm. Es probable, que estas bandas se deban a las transiciones $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$ en el ligando pentafluorofenilo y en los ligandos terpiridina, de manera similar a las que aparecen en los experimentos de disolución. Pero en este caso, se observa una cola a baja energía que se extienden a más de 400 nm, siendo esta absorción atribuible a transiciones que involucren a los centros metálicos.

Por su parte, el complejo **4b** muestra un espectro de absorción diferente que consiste en una banda ancha sin estructura, cuyo máximo aparece a 350 nm extendiéndose hasta 420 nm. Como en los complejos **1** y **4a**, es probable que la zona de mayor energía contenga las absorciones $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$ ubicadas en los anillos aromáticos, mientras que en la zona menos energética aparecen aquellas absorciones en las que participan los centros metálicos.

En el caso de los estudios de luminiscencia, éstos muestran que las propiedades emisivas de estos compuestos están muy influenciadas por el ordenamiento metálico, es decir las diferentes interacciones metalofílicas presentes, siendo importante discutir cómo afectan a las propiedades ópticas la presencia de las interacciones Au–Au. Así como ya comentamos en el capítulo 1.1, el polimorfo **4a** muestra una emisión fosforescente a 556 nm a temperatura ambiente y 565 nm a 77 K (ver figura 1.2.2.13), que se asigna a una transición que parte de las unidades $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$, donde se observa una interacción Au–Au llegando a los orbitales de los ligandos terpiridina^[11, 63, 70, 116]. Por el contrario, el polimorfo **2b** no muestra propiedades emisivas.

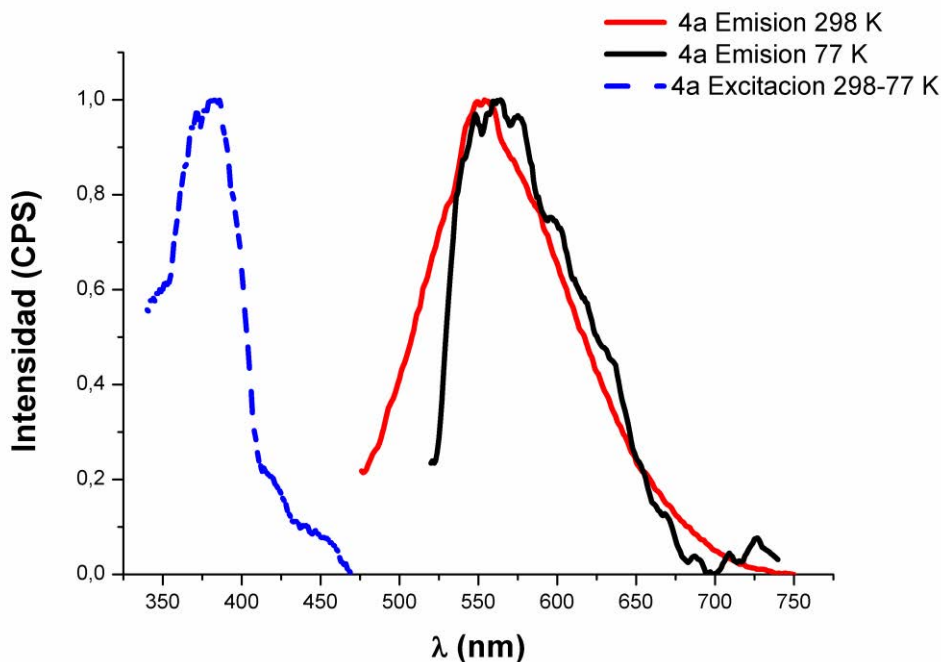


Figura 1.2.2.13: Espectros de excitación y emisión en estado sólido a 298 K y 77 K del compuesto **4a**.

Relacionado con esto último, la principal diferencia entre ambos polimorfos radica en las diferentes interacciones metalofílicas presentes. Para el caso del polimorfo **4a** se obtiene una distribución de metales $-\text{Au}-\text{Au}-\text{Ag}-\text{Ag}-$, donde el ligando terpiridina se coordina como puente a dos centros de plata, obligando así a los centros de oro a formar interacciones aurofílicas para compensar la carga. En cambio, para el polimorfo **4b** se obtiene una distribución de metales clásica $-\text{Au}-\text{Ag}-\text{Au}-\text{Ag}-$, donde el ligando terpiridina se coordina como quelato tridentado al centro de plata. Por lo tanto, parece claro que la presencia o ausencia de interacciones $\text{Au}-\text{Au}$ en los complejos influye en la existencia de un comportamiento emisivo, como también se observaba en el capítulo anterior donde los derivados $[\{\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\}\text{Ag}(\text{terpy})]_n$ (**6**) y $[\{\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\}\text{Ag}(\text{Cl-terpy})]_n$ (**9**), en los que se obtiene una distribución metálica análoga a la del polimorfo **4b**, no muestran luminiscencia.

1.2.2. C Estudio en disolución del mecanismo de transformación

Una vez determinada la importancia de la temperatura de cristalización en relación a la capacidad de modular las interacciones metalofílicas presentes se realizaron estudios en disolución para determinar el mecanismo por el cual se reorganizan los átomos entre ambos tipos de polimorfos. Para ello, se llevaron a cabo estudios de RMN de protón, estudios del tamaño molecular mediante ^1H RMN PSGE y medidas de la conductividad. Todos estos estudios se realizaron a diferentes temperaturas.

^1H RMN

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio de RMN de protón del complejo **4** en diclorometano deuterado en un rango de temperaturas que va de 298 a 193 K. En la figura 1.2.2.14 se muestran los espectros de RMN recogidos, donde puede observarse que al enfriar la muestra la mayoría de las señales asociadas a los protones del ligando terpiridina se desplazan gradualmente, además de producirse un ensanchamiento de las señales, siendo los protones H1, H2 y H6 los más afectados.

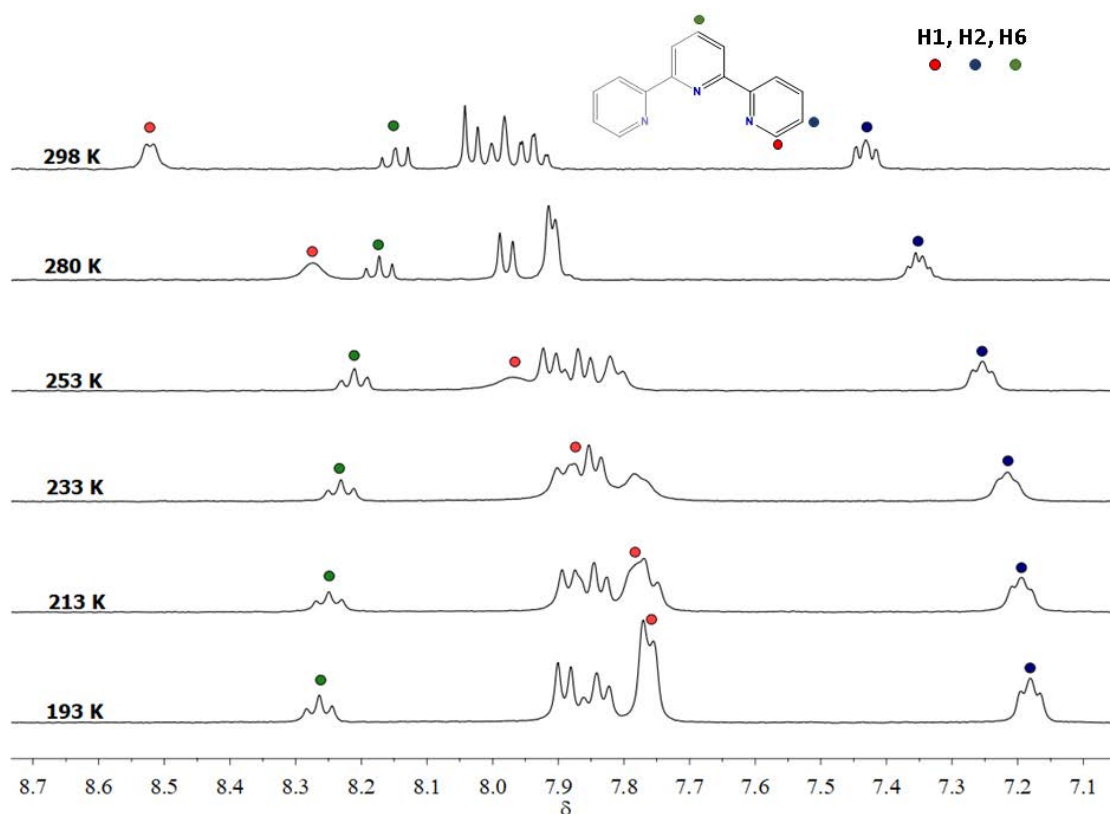


Figura 1.2.2.14: RMN de protón a diferentes temperaturas del complejo **4** en $[\text{d}_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2]$.

Para el caso de los protones H1 y H2 se observa que se desplazan a campo más alto conforme desciende la temperatura, en cambio para el protón H6 el desplazamiento se produce hacia campo más bajo.

Además, como puede observarse el mayor desplazamiento de las señales de protón a campos más altos se produce en las primeras etapas de disminución de la temperatura (298–253 K) (ver figura 1.2.2.15), lo que indica que los cambios moleculares más drásticos se producen en las primeras etapas de reducción de la temperatura. Esta tendencia puede compararse con los resultados cristalográficos obtenidos para los polimorfos **4a** (a 298 K) y **4b** (a 280 K), en los que incluso la coordinación del ligando terpiridina cambia de un modo puente a un modo quelato.

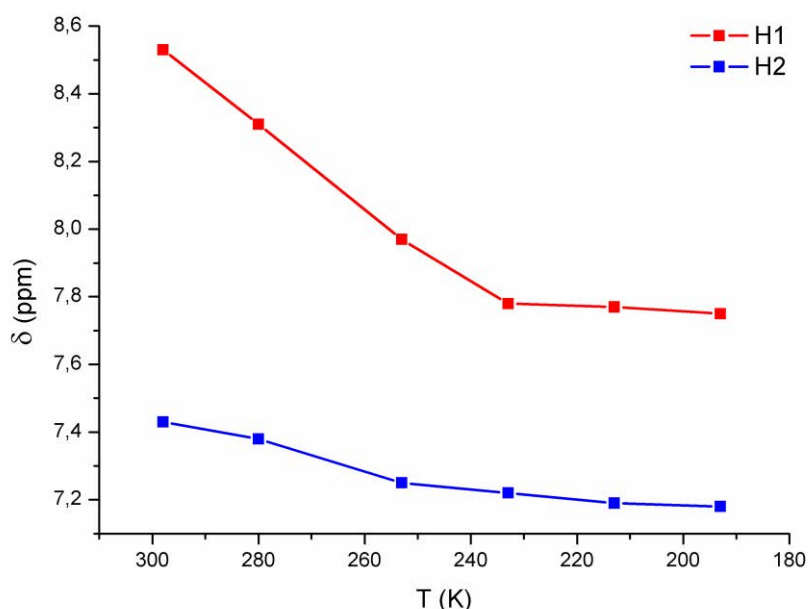


Figura 1.2.2.15: Cambio del desplazamiento en los protones H1 (rojo) y H2 (azul) a más alto campo al descender la temperatura.

En este sentido, recientemente, Koshevoy y colaboradores^[121] llevaron a cabo un estudio en el que se observaba un comportamiento similar del ligando difenilpiridina ($C^{\wedge}N^{\wedge}C$) para las unidades ciclometaladas $[Pt(C^{\wedge}N^{\wedge}C)(CNCH_3)]^+$ en disolución. El cambio en el desplazamiento de las señales se atribuyó a la formación de agregados entre las unidades moleculares $[Pt(C^{\wedge}N^{\wedge}C)(CNCH_3)]^+$ a través de interacciones metalofílicas Pt–Pt e interacciones π – π en las que el contraión no parece desempeñar un papel importante (ver figura 1.2.2.16).

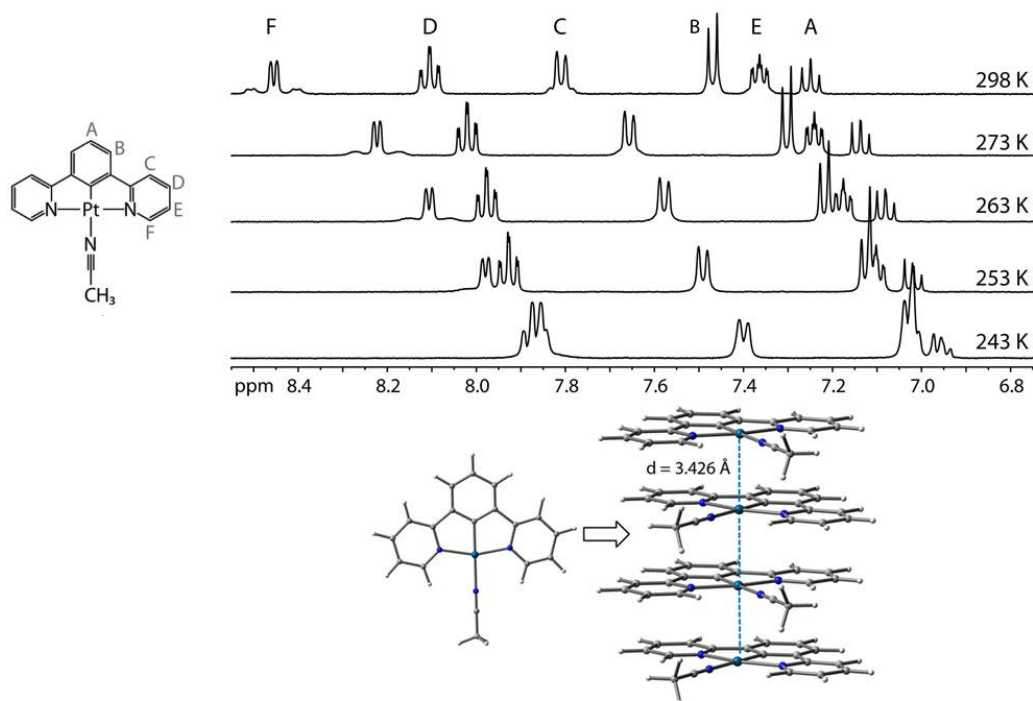


Figura 1.2.2.16: Comportamiento en disolución del complejo de Pt ^[121].

Por lo tanto, en nuestro caso parece que la nuclearidad de las unidades $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ aumenta a medida que la temperatura disminuye probablemente debido a la formación de interacciones π - π y/o Ag-Ag. En este sentido, un estudio realizado por Hannon y colaboradores mostró que los complejos $[\text{AgL}]_n^{n+}$ ($\text{L} = 4'$ -tiometil-2,2':6',2''-terpy) cristalizaban bajo ciertas condiciones en forma de cadenas polinucleares en las que se observan interacciones Ag-Ag, Ag- π y π - π que se mantenían en disolución, lo que demostraron a través de estudios de RMN de protón ^[122].

Así en nuestro caso, el estudio de RMN de protón a diferentes temperaturas apunta hacia la asociación de unidades $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ al descender la temperatura. Lo que podría ser el inicio consecuente con el cambio drástico que se produce en el modo de coordinación del ligando terpiridina observado en los polimorfos **4a** y **4b**. Sin embargo, solo con estos datos no se puede llegar a una conclusión definitiva.

¹H RMN PSGE

Con el fin de demostrar que la nuclearidad de las unidades [Ag(terpy)]_nⁿ⁺ aumenta a medida que la temperatura disminuye, como parecen indicar los estudios de RMN de protón a diferentes temperaturas llevados a cabo, realizamos un estudio del tamaño molecular en disolución mediante Resonancia Magnética Nuclear de Gradientes Pulsados de Eco de Espín (RMN PSGE) a diferentes temperaturas.

Esta técnica se basa en la obtención de un conjunto de espectros de RMN de protón en los que la intensidad de las señales disminuye en función de la amplitud del campo G, según la siguiente expresión.

$$I = I_0 \exp\left(-D_t(2\pi\gamma\delta G)^2\left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)10^4\right)$$

Donde I es la intensidad de resonancia del eco de espín observado, I₀ es la intensidad del eco de espín en ausencia de gradiente, D_t es el coeficiente de difusión, γ es la constante giromagnética, δ es la duración del gradiente, G es la amplitud del campo y Δ es el intervalo de tiempo transcurrido entre dos gradientes de campo magnético consecutivos o tiempo de difusión.

Para analizar el decaimiento de la intensidad de las señales y conocer el valor del coeficiente de difusión D_t es necesario elegir una señal característica del complejo de estudio, cuyo desplazamiento químico no coincida con el de otras señales. La expresión anterior puede describirse de la siguiente forma.

$$\ln \frac{I}{I_0} = -(2\pi\gamma\delta)^2 D_t \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) G^2 10^4$$

De forma que a partir de la representación gráfica de ln(I/I₀) frente a (2πγδ)²(Δ - δ/3)10⁴G² se obtiene una recta, de cuya pendiente puede obtenerse el valor de D_t de la muestra, este valor representa la facilidad con que cada soluto se mueve en un determinado disolvente. Una vez conocido el valor del coeficiente de difusión (D_t) es posible calcular el radio hidrodinámico (r_H) a través de la ecuación de Stokes–Einstein.

$$D_t = \frac{kT}{c r_H \eta \pi}$$

Donde k es la constante de Boltzman, T la temperatura, η la viscosidad de la muestra, r_H el radio hidrodinámico de la especie estudiada y c es un factor de corrección que depende

de la relación entre el radio hidrodinámico del disolvente y el radio hidrodinámico del soluto r_H (ver parte experimental)^[123,124].

El problema que supone conocer de forma exacta la temperatura o la viscosidad de la disolución puede solucionarse utilizando un estándar interno que puede ser el propio disolvente o TMS (trimetilsilano). En este caso, se emplea la señal del disolvente no deuterado que posee el propio disolvente deuterado empleado; esta señal aparece en una región del espectro de RMN en la que no aparecen señales correspondientes al complejo de estudio. El uso de un estándar interno simplifica la determinación del radio hidrodinámico de la muestra, ya que ambos se encuentran a la misma temperatura y viscosidad, de forma que el cociente entre el valor del coeficiente de difusión del estándar (D_t^{st}) y de la muestra (D_t^{sa}) no se ven afectados por estos parámetros^[125,126].

Así,

$$\frac{D_t^{sa}}{D_t^{st}} = \frac{c_t^{st} r_H^{st}}{c_t^{sa} r_H^{sa}}$$

Donde D_t^{sa} y D_t^{st} son los coeficientes de difusión de la muestra y del estándar interno respectivamente, c_t^{st} y c_t^{sa} son el factor de corrección para el estándar interno (ver parte experimental) y la muestra y r_H^{st} y r_H^{sa} son los valores del radio hidrodinámico para el estándar interno y para la muestra respectivamente^[127,128].

Los experimentos de ^1H RMN PSGE se llevaron a cabo con una disolución del complejo **2** en CD_2Cl_2 a una concentración de 1 mM, dichos experimentos se realizaron a diferentes temperaturas 298, 280, 253, 233 y 213 K. Con los datos obtenidos a través de dichos experimentos es posible calcular el coeficiente de difusión tanto de la muestra (D_t^{sa}) como del estándar interno (D_t^{st}). Para calcular D_t^{sa} se ha utilizado la señal correspondiente al protón H2 del ligando terpiridina que aparece a 7.47 ppm a 298 K y se va desplazando hasta 7.20 pmm a 213 K. Para el cálculo de D_t^{st} se emplea la señal correspondiente al diclorometano no deuterado presente en el disolvente deuterado, como ya se ha comentado anteriormente. En la figura 1.2.2.17 se muestra a modo de ejemplo los espectros de ^1H -RMN PSGE obtenidos a 298 K en los que puede observarse el decaimiento de las señales pertenecientes al protón H2 del ligando terpiridina y al disolvente.

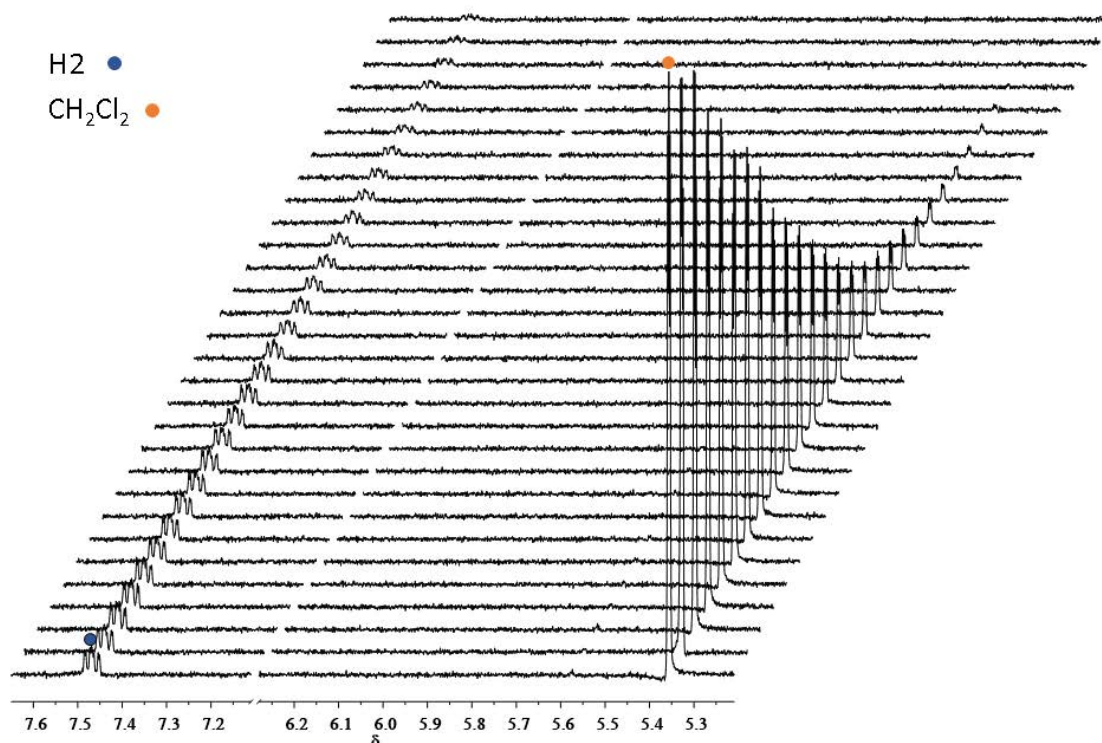


Figura 1.2.2.17: Espectros de ^1H RMN PSGE del compuesto **2** a 298 K en los que se observa el decaimiento de la señal.

Como se ha comentado anteriormente, si se representa $\ln(I/I_0)$ frente a $(2\pi\gamma\delta)^2(\Delta - \delta/3)10^4 G^2$ se obtiene una recta, de cuya pendiente puede obtenerse el valor de D_t de la muestra y del estándar interno, como se muestra en la figura 1.2.2.18, en la que se lleva a cabo el cálculo de D_t^{Sa} (muestra), y en la figura 1.2.2.19, donde se calcula D_t^{St} (estándar). En estas gráficas puede observarse como a medida que desciende la temperatura también disminuye la pendiente de la recta, y por lo tanto el valor de D_t , lo que nos indica que al descender la temperatura las moléculas tienen mayor dificultad para difundir en el seno del disolvente lo que podría estar relacionado con un aumento del tamaño molecular.

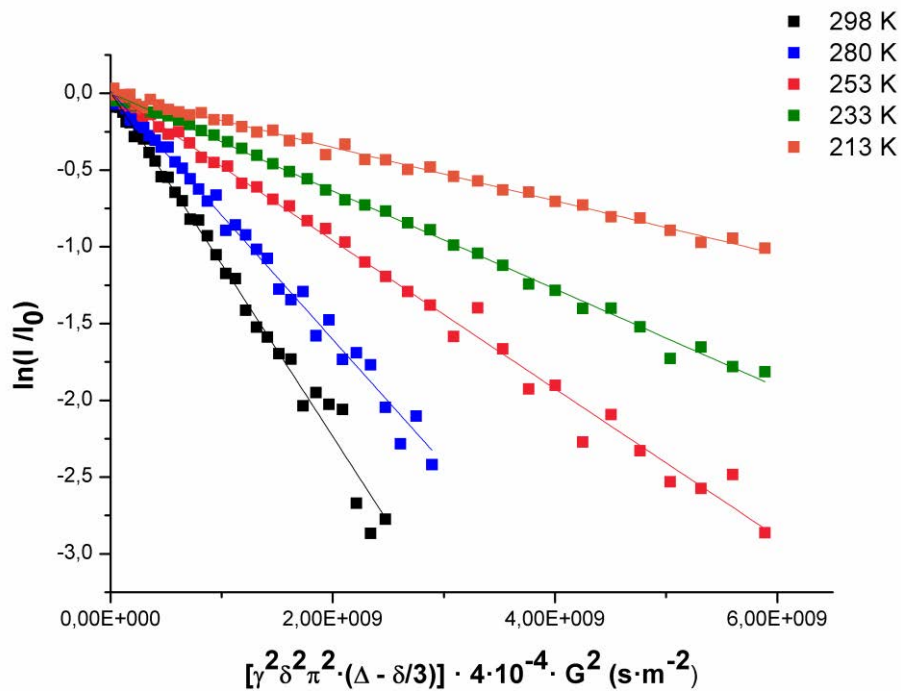


Figura 1.2.2.18: Representación gráfica de $\ln(I/I_0)$ frente a $(2\pi\gamma\delta)^2(\Delta - \delta/3)10^4 G^2$ de la que se obtiene el valor de D_t^{sa} .

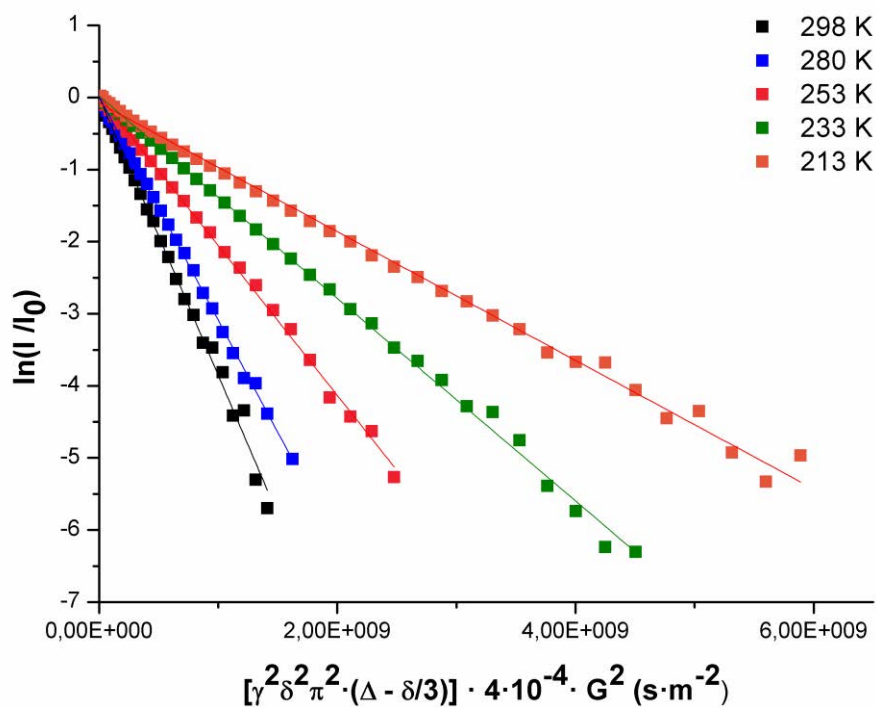


Figura 1.2.2.19: Representación gráfica de $\ln(I/I_0)$ frente a $(2\pi\gamma\delta)^2(\Delta - \delta/3)10^4 G^2$ de la que se obtiene el valor de D_t^{st} .

Una vez conocidos los valores de D_t^{sa} y D_t^{st} es posible calcular el radio hidrodinámico del complejo **4** a diferentes temperaturas, ya que el valor del radio del estándar interno r_H^{st} es el radio hidrodinámico del diclorometano y este se encuentra tabulado [124]. Para ello se emplea la ecuación $D_t^{sa}/D_t^{st} = (c^{st}r_H^{st})/(c^{sa}r_H^{st})$ como se ha comentado anteriormente.

Es posible estimar el volumen hidrodinámico de la molécula suponiendo que ésta es esférica en disolución, utilizando la relación existente entre el radio de una esfera y su volumen.

$$V_H = \frac{4}{3}\pi(r_H)^3$$

Gracias a estas relaciones hemos sido capaces de determinar el volumen molecular de la especie $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ en disolución a cada temperatura. En la tabla 1.2.2.2 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 1.2.2.2: Resultados ^1H RMN PSGE

T (K)	D_t ($10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$)	r_H (Å)	V_H (Å ³)
298	11.22	4.68	429.24
280	8.09	5.22	595.27
253	4.83	5.72	782.63
233	3.19	5.97	892.53
213	1.74	6.96	1412.60

Como puede observarse en la tabla 1.2.2.2, el volumen de la especie $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ aumenta conforme disminuye la temperatura. Estos resultados nos confirman que, efectivamente, al descender la temperatura aumenta la nuclearidad de la especie $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$. Con el fin de determinar el grado de asociación de esta especie a cada temperatura llevamos a cabo un estudio de ^1H RMN PSGE del compuesto **1** a 298 K, ya que este compuesto está formado por un dímero de plata $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$, como ha confirmado su estructura de rayos X y éste se mantiene en disolución a 298 K como demostraron los estudios de conductividad llevados a cabo en el capítulo 1.1.

Como se ha comentado anteriormente, si se representa $\ln(I/I_0)$ frente a $(2\pi\gamma\delta)^2(\Delta - \delta/3)10^4G^2$ se obtiene una recta, de cuya pendiente se obtiene el valor de D_t para el compuesto **1** a 298 K (ver figura 1.2.2.20). El valor de $D_t^1 = 11.24 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ a partir del cual es posible calcular $r_H^1 = 4.55 \text{ \AA}$ y el $V_H^1 = 395.62 \text{ \AA}^3$. Gracias a este estudio es posible conocer el volumen hidrodinámico de la especie dímica de plata $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$.

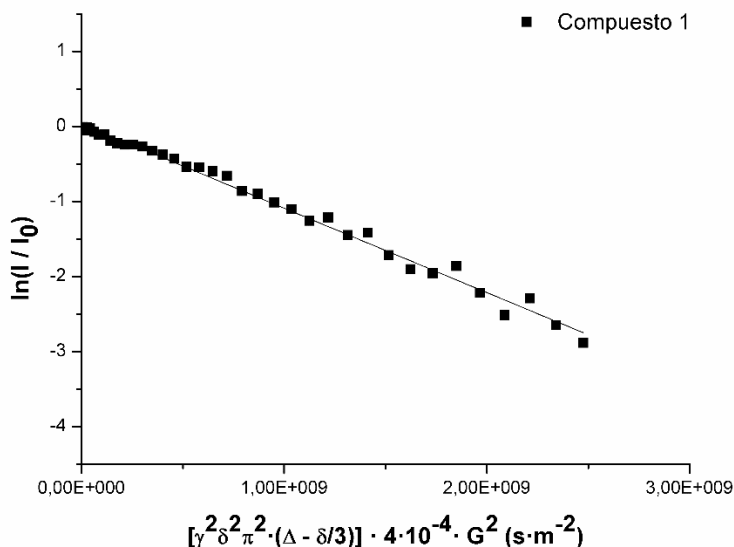


Figura 1.2.2.20: Representación gráfica de $\ln(I/I_0)$ frente a $(2\pi\gamma\delta)^2(\Delta - \delta/3)10^4G^2$ de la que se obtiene el valor de D_t^1 .

Una vez conocido el volumen de $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$ ($V_H^1 = 395.62 \text{ \AA}^3$), es posible determinar el grado de agregación a cada temperatura del compuesto **4** mediante la relación V_H^2/V_H^1 , siendo V_H^2 y V_H^1 el volumen hidrodinámico del compuesto **4** y del complejo **1**, respectivamente. Así, observando los resultados de ^1H RMN PSGE a 298 K, el volumen hidrodinámico del compuesto **4** es de 429.24 \AA^3 , muy similar al obtenido para el complejo **1**, siendo la relación $V_H^2/V_H^1 = 1.08$. Este resultado apunta a conclusiones interesantes. En primer lugar, considerando la relación de volumen hidrodinámico calculada, podemos concluir que el complejo **4** a 298 K en disolución consiste en unidades díméricas $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$, ya que el grado de asociación es similar al del complejo **1** en condiciones similares. Además, también podemos establecer que el papel desempeñado por los aniones $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ en disolución para el complejo **4** es similar al desempeñado por el anión $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$, que se comportan como contraiones aniónicos para compensar la

carga, pero que no mantienen ninguna interacción en disolución con la parte catiónica $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$.

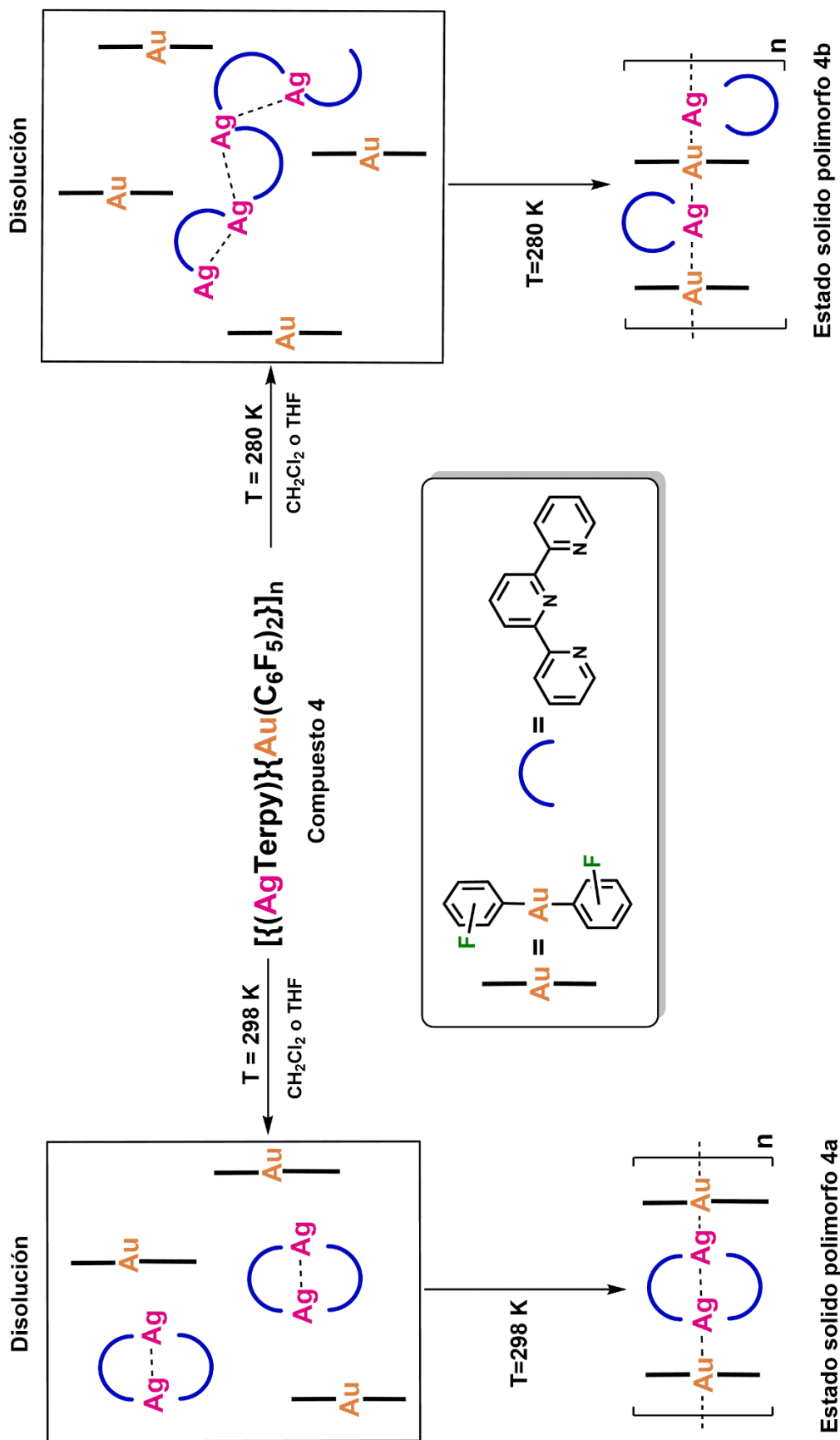
En segundo lugar, si analizamos los resultados obtenidos a diferentes temperaturas, se observan claramente cambios en la relación V_H^2/V_H^1 ; en la tabla 1.2.2.3 se muestran los resultados obtenidos. Como puede observarse, se produce un aumento en la relación V_H^2/V_H^1 , lo que se traduce en un aumento de la nuclearidad de la especie $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ con la formación de oligómeros de longitud creciente; 298 K $[\text{Ag}(\text{terpy})]_2^{2+}$, 280 K $[\text{Ag}(\text{terpy})]_3^{3+}$, 253 K $[\text{Ag}(\text{terpy})]_{3.6}^{3.6+}$, 233 K $[\text{Ag}(\text{terpy})]_{4.5}^{4.5+}$, 213 K $[\text{Ag}(\text{terpy})]_{6.5}^{6.5+}$.

Tabla 1.2.2.3: Grado de agregación del compuesto **4** a diferentes temperaturas.

$V_H^1 = 395.62 \text{ \AA}^3$ a 298 K			
T (K)	$V_H^2 (\text{\AA}^3)$	V_H^2/V_H^1	n para $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$
298	429.24	1.08	2
280	595.27	1.50	3
253	782.63	1.98	3.6
233	892.53	2.25	4.5
213	1412.60	3.57	6.5

Con estas observaciones podemos proponer que a temperaturas inferiores a 298 K se produce un cambio en la disposición de los fragmentos de $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$, lo que provocará la rotura del metalacido de Ag(I) dinuclear en el que los ligandos terpiridina se coordinan como un ligando puente a 2 centros de Ag(I), con posterior formación de cadenas extendidas de plata con menor impedimento estérico. Por lo tanto, debido a este cambio drástico en la disposición estructural de los fragmentos $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$, tendrán lugar diferentes procesos de cristalización. A 298 K, donde existe en disolución el dímero de plata $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$, se produciría la formación de interacciones Au–Ag, manteniendo el fragmento $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]^{2+}$, ya que el anión $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ no puede romper el dímero, dado su elevada estabilidad. Por lo tanto, en estado sólido se obtiene la disposición polimérica –Ag–Ag–Au–Au– (**4a**). Mientras que, al descender la temperatura, se obtienen oligómeros $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ ($n \geq 3$) en los que las cadenas de plata presentan una disposición más abierta que permite la ruptura de las interacciones Ag–Ag dando lugar a la formación en estado sólido a 280 K de un patrón polimérico diferente Ag–Au–Ag–Au

(4b). En el esquema 1.2.2.1 se muestra una representación gráfica del mecanismo dependiente de la temperatura para la obtención de los polimorfos **4a** y **4b**.



Esquema 1.2.2.1: Mecanismo dependiente de la temperatura para la obtención de los polimorfos 4a y 4b

CONDUCTIVIDAD MOLAR

Con el fin de respaldar los resultados obtenidos mediante los experimentos de ^1H RMN PSGE, también se realizó un estudio de la conductividad molar del compuesto **4** en disolución a diferentes temperaturas.

La conductividad molar (Λ_m) de una disolución depende únicamente de los iones presentes (κ) y de su concentración $[c]$.

$$\Lambda_m = \frac{\kappa}{[c]}$$

Kohlrausch demostró que para electrolitos fuertes y a concentraciones diluidas la relación entre la conductividad molar (Λ_m) y la concentración (c) puede expresarse mediante la siguiente ecuación empírica.

$$\Lambda_m = \Lambda_o - A\sqrt{c}$$

Donde Λ_m es la conductividad molar, Λ_o la conductividad molar a dilución infinita, c es la concentración y A es una constante empírica. Posteriormente, Onsager demostró teóricamente esta ecuación por extensión de la ecuación de Debye-Hückel. Además, se demostró que A es una constante empírica que depende del tipo de electrolito, la temperatura y del disolvente utilizado y, por lo tanto, se puede calcular.

El valor de A también puede determinarse experimentalmente si se representa Λ_m frente a \sqrt{c} , siendo la pendiente de la recta el valor de A . Conocida la constante A es posible conocer el tipo de electrolito que tenemos presente en disolución. Los valores de A se encuentran tabulados en la bibliografía^[112] para diferentes disolventes a 25 °C como puede verse en la tabla 1.2.2.4.

Tabla 1.2.2.4: Valores de la constante empírica A para diferentes tipos de electrolitos a 25 °C^[112].

Tipo Electrolito	Nitrometano	Agua	Acetonitrilo
1:1	180-250	92	306-376
2:1	390-465	185	570-800
3:1	1020-<1700	285	>1200
4:1	>1700	526-538	-

Las medidas de conductividad se llevaron a cabo a 298, 293, 288, 283, 280, 273 y 263 K. Para poder comparar los resultados obtenidos a diferentes temperaturas es imprescindible compensar la temperatura, ya que la temperatura es un parámetro que afecta en gran medida a la conductividad de una disolución. La compensación de temperatura consiste en calcular el valor de la conductividad que tendría una muestra a una temperatura llamada temperatura de referencia. Para ello, es preciso conocer la temperatura de la muestra y la temperatura de referencia que normalmente es 20 ó 25 °C. En nuestro caso utilizaremos la temperatura de referencia a 25°C. El conductímetro utilizado permite seleccionar la temperatura de referencia y compensa la temperatura de forma automática (ver parte experimental)^[129, 130].

Para llevar a cabo, las medidas de conductividad se prepararon distintas disoluciones de concentración conocida del compuesto **4** en acetonitrilo (2×10^{-3} , 1.5×10^{-3} , 1×10^{-3} , 7×10^{-4} , 5×10^{-4} M) representando Λ_m frente \sqrt{c} y teniendo en cuenta la ecuación $\Lambda_m = \Lambda_o - A\sqrt{c}$ podemos obtener el valor de Λ_o (ordenada en el origen) característico de cada soluto y el valor de A (pendiente) con el cual podremos conocer el tipo de electrolito presente en disolución (ver figura 1.2.2.21 en la que se muestra la representación gráfica y tabla 1.2.2.4, donde se muestran los resultados obtenidos).

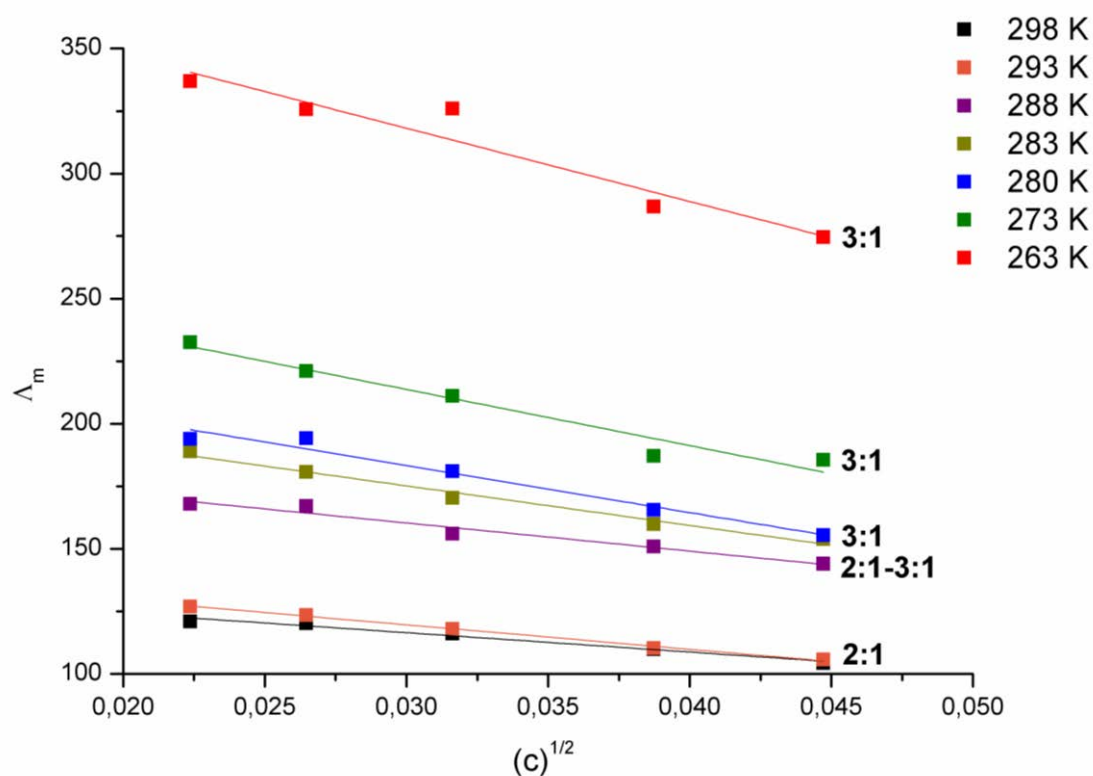


Figura 1.2.2.21: Representación gráfica de la ley de Onsager a diferentes temperaturas.

Tabla 1.2.2.5: Valores de la constante A a diferentes temperaturas, tipo de electrolito.

T (K)	Ecuación, r^2	A (pendiente)	Electrolito
298	$y = -773.9x + 139.72$ $r^2 = 0.9782$	773.9	1:2
293	$y = -978.75x + 149.01$ $r^2 = 0.9966$	978.7	1:2-1:3
288	$y = -1124x + 194.07$ $r^2 = 0.9641$	1124	1:2-1:3
283	$y = -1580.2x + 222.58$ $r^2 = 0.9827$	1580	1:3
280	$y = -1879.4x + 239.67$ $r^2 = 0.9712$	1879	1:3
273	$y = -2243.7x + 281.05$ $r^2 = 0.956$	2243	1:3
263	$y = -2927.8x + 405.99$ $r^2 = 0.9296$	2927	1:3

Como puede verse, los valores calculados coinciden claramente con las distribuciones moleculares propuestas con la técnica ^1H RMN PSGE en el rango de 298–263 K. A 298 K, los valores de conductividad molar obtenidos a diferentes concentraciones dan lugar a un ajuste lineal con una pendiente **A** de 773.9, lo que concuerda con la existencia de un electrolito 1:2, formado por un catión dinuclear $[\text{Ag}(\text{terpy})]_2^{2+}$ y aniones $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ libres. Al disminuir la temperatura, se observa una clara tendencia a la formación de electrolitos 1:3. Entre 293 y 288 K se obtienen valores de **A** intermedios entre un electrolito 1:2 y 1:3 (**A** = 978.7 y 1124, respectivamente). En cambio, a 280 K se obtiene una pendiente de 1879 lo que corresponde claramente a un electrolito 1:3, formado por una unidad tricatónica de $[\text{Ag}(\text{terpy})]_3^{3+}$ y contraiones $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ libres, lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios de ^1H RMN PSGE.

En el tramo de 283–263 K también se obtienen electrolitos 1:3 lo que concuerda con los resultados obtenidos con la técnica ^1H RMN PSGE.

Por lo tanto, con este estudio además de confirmar el proceso de agregación que sufre la especie $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ en disolución al descender la temperatura, también podemos confirmar que el papel de los aniones aurato en disolución es el de simples contraiones que no participan en los procesos de agregación.

Así pues, teniendo en cuenta todos los resultados obtenidos, podemos concluir que hemos sido capaces de realizar un autoensamblaje racional de una disposición metálica determinada y su posterior conversión a otra a través del control de la temperatura. Así, al disminuir la temperatura se producen procesos de agregación de la especie $[\text{Ag}(\text{terpy})]_n^{n+}$ formando cadenas extendidas de plata con menor impedimento estérico que el obtenido en el dímero $[\text{Ag}(\text{terpy})]_2^{2+}$, permitiendo así, a las unidades aniónicas $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ romper los oligómeros de plata en el proceso de cristalización. Esto se traduce en un nuevo ordenamiento metálico y, por lo tanto, diferentes propiedades fotofísicas, como se muestra en la figura 1.2.2.22.

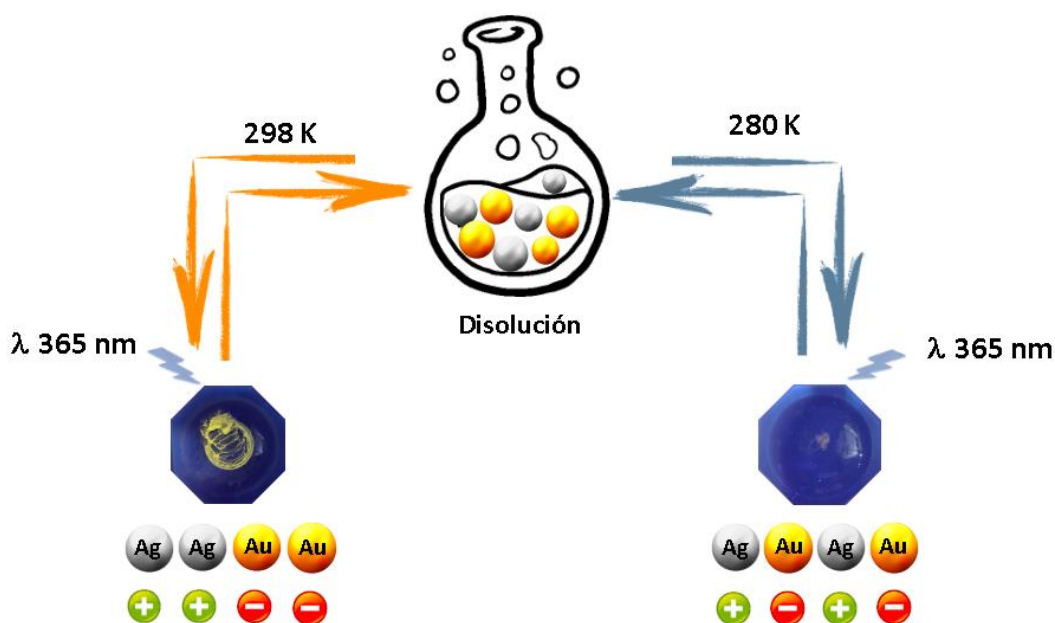


Figura 1.2.2.22: Proceso de obtención de los polimorfos **4a** y **4b** en los que se observa diferente ordenamiento metálico y diferentes propiedades fotofísicas.

CAPÍTULO 2.1

CAPITULO 2.1

2.1.1 Introducción

Como se ha comentado en la introducción general, los complejos formados por Cu(I), Ag(I) y Au(I) con ligandos derivados de terpiridina son relativamente escasos y, si nos centramos en el estudio de las propiedades biológicas de este tipo de derivados, su número se reduce significativamente. Esto abre un nuevo campo de estudio que resulta muy interesante desde un punto de vista experimental y de sus aplicaciones. Para aumentar la estabilidad de los complejos y la capacidad de interaccionar con las diferentes biomoléculas pueden usarse fosfinas como ligandos auxiliares. Estos ligandos auxiliares son muy necesarios en el caso del Au(I), ya que los centros de oro (I) presentan muy poca afinidad por los átomos de nitrógeno. Esta afinidad puede incrementarse si se utilizan ligandos de naturaleza π -aceptora, lo cual disminuye la densidad electrónica del metal favoreciendo así la coordinación del ligando N-dador^[45]. En el caso de cobre (I) ocurre algo similar y, como podemos observar en la bibliografía, la mayoría de los compuestos de Cu(I) con ligandos terpiridina aparecen estabilizados con ligandos auxiliares de tipo fosfina^[30-32].

Los estudios biológicos con este tipo de complejos son muy escasos en la bibliografía, de hecho, solo hay un estudio sobre la actividad antitumoral de complejos de cobre (I) con ligandos de tipo terpiridina^[131]; para el caso de plata (I) existen más estudios pero su número no es muy grande^[40,131]; y en el caso del oro (I) no hay ningún estudio, ya que todos los estudios de Au con ligandos terpiridina involucran centros de Au(III)^[132-134].

Teniendo en cuenta todo lo anterior, en este trabajo nos centraremos en la síntesis y estudio biológico de complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) con ligandos derivados de terpiridina y ligandos auxiliares de tipo fosfina como se muestra en la figura 2.1.1.1

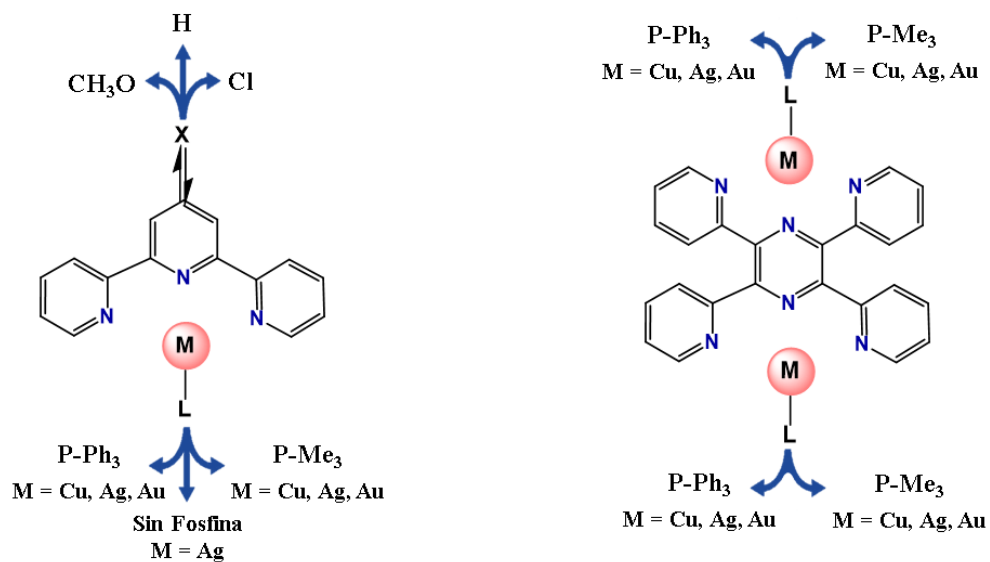


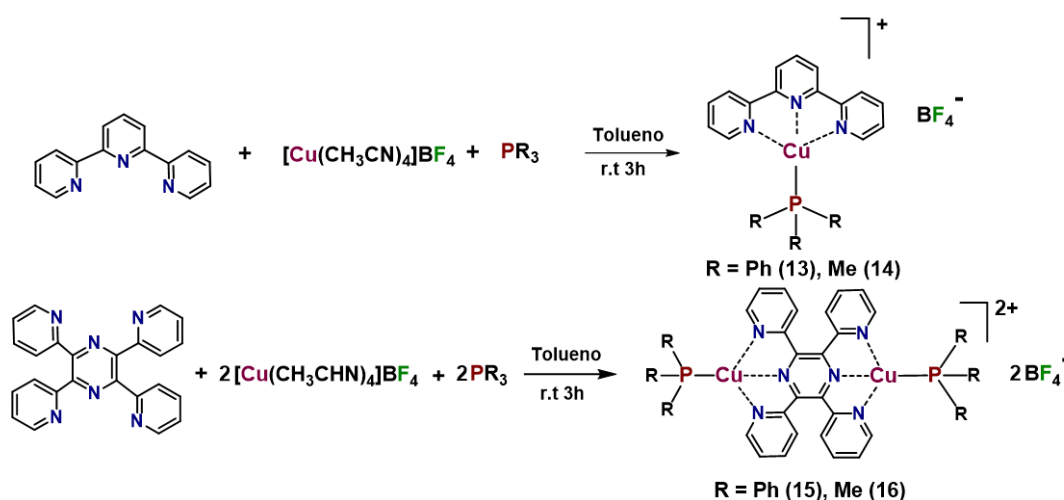
Figura 2.1.1.1: Esquema de los compuestos estudiados.

2.1.2 Complejos de Cu(I)

2.1.2. A Síntesis y Caracterización.

De acuerdo con los objetivos expresados en la introducción y con el fin de diseñar nuevos complejos de cobre (I) con actividad antitumoral llevamos a cabo la síntesis de diferentes compuestos de Cu(I) con ligandos derivados de terpiridina y ligandos auxiliares de tipo fosfina.

La preparación de los compuestos se realiza a partir de una suspensión de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$, en tolueno y bajo atmosfera inerte, para así evitar la desproporción de Cu^{1+} a Cu^{2+} y Cu^0 . Sobre ésta se añade un equivalente de la fosfina correspondiente, trifenilfosfina (PPh_3) o trimetilfosfina (PMe_3), y seguidamente se añade en la proporción molar adecuada el correspondiente ligando N-dador (1 equivalente de terpiridina ó 0,5 equivalentes de tetra-2-piridinilpirazina) y se deja reaccionar durante 3 horas. Conforme avanza la reacción se observa la aparición de un precipitado como consecuencia de la insolubilidad de los complejos en tolueno. Transcurridas las 3 horas se llevan a sequedad obteniéndose los complejos **13–16** de estequiometría $[\text{Cu}(\text{PR}_3)(\text{terpy})]\text{BF}_4$ ($\text{R} = \text{Ph}$, sólido naranja **13**, $\text{R} = \text{Me}$, sólido amarillo **14**) y $[\text{Cu}_2(\text{PR}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})](\text{BF}_4)_2$ ($\text{R} = \text{Ph}$, sólido marrón, **15**, $\text{R} = \text{Me}$, sólido granate **16**) tal y como se muestra en el esquema de reacción 2.1.2.1.



Esquema 2.1.2.1: Esquema de la síntesis de los complejos **13–16**.

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrias propuestas.

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos presentes (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido y en todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. MALDI-TOF(+) m/z: $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})]^+ = 558$; $[\text{Cu}(\text{terpy})]^+ = 296$; $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 587$ (**13**); $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})]^+ = 372$; $[\text{Cu}(\text{terpy})]^+ = 296$; $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_2]^+ = 215$ (**14**); $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 713$; $[\text{Cu}(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 451$; $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 587$ (**15**); $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 527$; $[\text{Cu}(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 451$, $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_2]^+ = 215$ (**16**). En el espectro de MALDI-TOF (-) para todos los casos se observa el pico correspondiente a m/z: $[\text{BF}_4]^- = 87$.

También, se han registrado los espectros de RMN de protón y de fósforo ($^3\text{P}\{^1\text{H}\}$) para todos los compuestos en DMSO deuterado. Así, en los espectros de RMN de protón de los complejos **13** y **14**, como puede observarse en la figura 2.1.2.1 (izquierda), se obtienen señales anchas debido, probablemente, a la presencia de equilibrios en disolución. Debido a estos equilibrios solo ha sido posible asignar que señales pertenecen al ligando terpiridina y cuales a los ligandos fosfina, sin embargo, no es posible asignar individualmente a que protón corresponden estas señales. Para el caso del complejo **13** (arriba) todas las señales aparecen en la región aromática, siendo las señales correspondientes al ligando terpiridina las que se observan en el intervalo 8.48–7.46 ppm y las señales del ligando trifenilfosfina (PPh_3) aparecen en el rango 7.43–7.09 ppm. Para el complejo **14** se observa un comportamiento similar, pero en este caso las señales del ligando terpiridina aparecen en la región aromática, 8.90–7.74 ppm, y las señales del ligando trimetilfosfina (PMe_3) se observan en la región alquílica a 1.02 ppm.

En los espectros de RMN de $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$ también se observan señales anchas debido a los equilibrios que se producen en disolución. En la figura 2.1.2.1 (derecha) se muestran los espectros correspondientes a los compuestos **13** y **14** donde el desplazamiento al que aparecen las señales es el típico para este tipo de sistemas^[31,82,135]: $\delta = -1.75$ ppm (**13**) y $\delta = -47.30$ ppm (**14**).

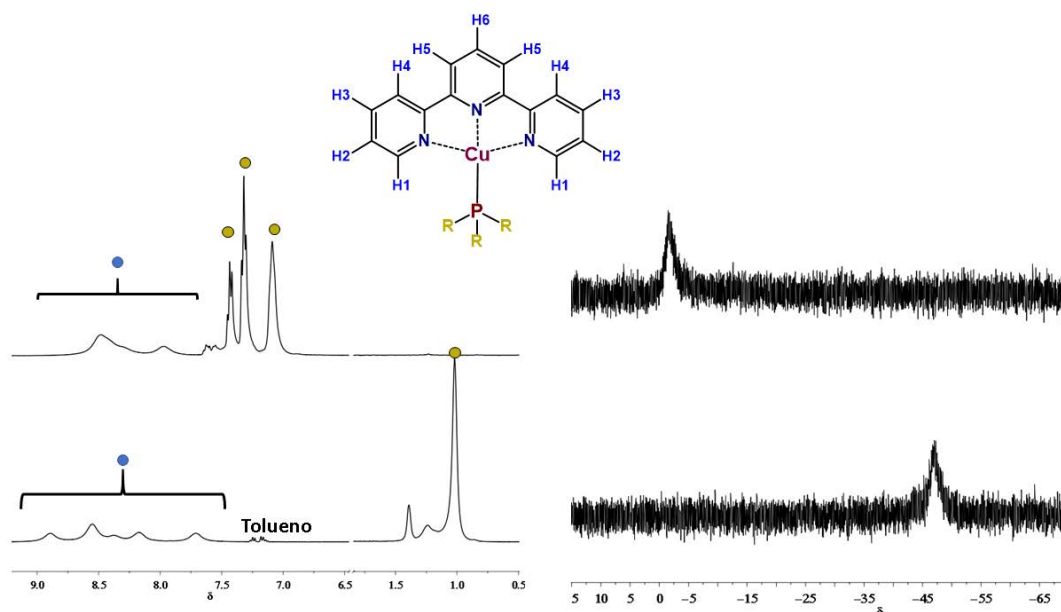


Figura 2.1.2.1: Espectros de ^1H -RMN y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_6\text{-DMSO}]$ de los compuestos **13** (arriba R = Ph) y **14** (abajo R = Me).

Al igual que sucede para los complejos **13** y **14**, en los espectros de RMN de protón para los compuestos **15** y **16** se observan señales anchas debido a posibles equilibrios que se producen en disolución. Dados estos equilibrios solo ha sido posible asignar que señales pertenecen al ligando tetra-2-piridinilpirazina y cuales a al ligando trifenilfosfina, pero tampoco es posible asignar a que protones de cada uno de estos corresponden las señales en el caso del complejo **15**. Las señales del ligando tetra-2-piridinilpirazina aparecen en el intervalo 8.45–7.80 ppm, así como, las señales correspondientes al ligando trifenilfosfina (PPh_3) que se observan en el rango 7.48–7.23 ppm. Para el caso del complejo **16**, donde se emplea el ligando dimetilfosfina, también se obtienen señales anchas, pero en este caso si se ha podido asignar a que protón pertenece cada señal tal y como se muestra en la figura 2.1.2.2. En el compuesto **16** las señales del ligando tetra-2-piridinilpirazina aparecen en la región aromática, 8.57–7.58 ppm, mientras que las señales del ligando trimetilfosfina (PMe_3) se observan en la zona alquílica a 1.05 ppm.

También, se han registrado los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y, como en los casos anteriores, se obtienen señales anchas. En la figura 2.1.2.2 (derecha) se muestran los espectros correspondientes a los compuestos **15** y **16** donde el desplazamiento al que aparecen las señales $\delta = -1.38$ (**15**) y $\delta = -46.85$ (**16**) es el típico para este tipo de sistemas y muy similar al observado en los complejos **13** y **14**.

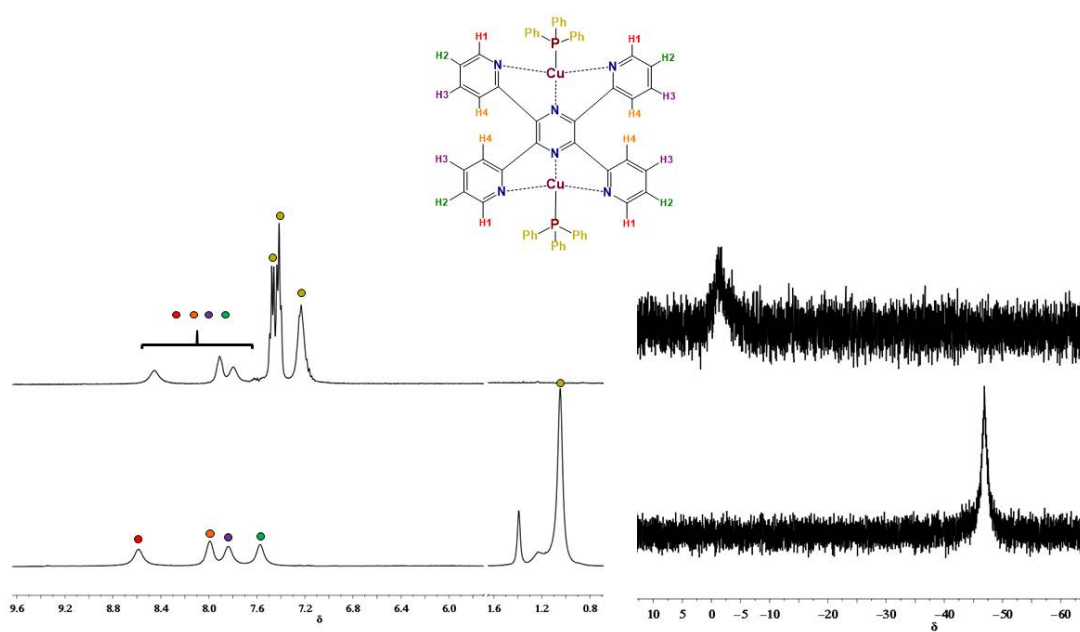


Figura 2.1.2.2: Espectros de ^1H -RMN y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_6\text{-DMSO}]$ de los compuestos **15** (arriba R = Ph) y **16** (abajo R = Me).

2.1.2. B Estudios de Estabilidad.

Antes de realizar los estudios sobre la actividad biológica que puedan presentar los derivados sintetizados es importante conocer la estabilidad de los compuestos en medio biológico. Estos deben permanecer estables como mínimo el tiempo que duran los estudios ya que, si no, no tiene sentido estudiar la actividad citotóxica que presentan. En el caso de no ser estables la citotoxicidad podría venir dada por los productos de descomposición y/o por el complejo propiamente dicho, pero no será posible averiguar el o los responsables de dicha actividad.

Para evaluar la estabilidad de los complejos sintetizados es necesario simular un entorno biológico y para ello, se prepara un tampón salino PBS (*Phosphate Buffer Saline*). Este está compuesto por una disolución acuosa de NaCl, Na₂HPO₄, KCl y KH₂PO₄, donde la concentración de iones Cl⁻, Na⁺ y K⁺ es muy similar a la del medio biológico y los grupos fosfato (PO₄⁻³) se encargan de mantener estable el pH en torno a 7.4.

Los estudios de estabilidad se han llevado a cabo por espectroscopia de absorción UV-vis. Con esta técnica es posible determinar si a lo largo del tiempo aparecen nuevas especies en disolución. Para ello, se ha preparado una disolución de los compuestos en PBS/DMSO (DMSO 20%) y se han registrado los espectros de absorción a distintos tiempos, t = 0 horas, t = 1 hora, t = 8 horas y t = 24 horas. Además, durante ese tiempo la disolución se ha incubado a 37.5 °C, ya que es la temperatura a la que posteriormente se realizarán los estudios de citotoxicidad.

Como puede observarse en la figura 2.1.2.3 (izquierda) el espectro de absorción del compuesto [Cu(PPh₃)(terpy)]BF₄ (**13**) sufre cambios importantes con el tiempo. Se produce un aumento considerable de la absorción que aparece a 340 nm y en la región más energética se observa una deformación de la banda. Para el caso del compuesto [Cu(PMe₃)(terpy)]BF₄ (**14**) (ver figura 2.1.2.3, derecha) se observa un comportamiento muy similar al del complejo **13**, la banda que aparece a 340 nm aumenta con el tiempo y las bandas a mayores energías sufren cambios importantes tanto en la intensidad como en la forma. Estos cambios en los espectros de absorción indican que tanto el compuesto **13** como el complejo **14** no permanecen estables en un medio que simula el entorno biológico (PBS/DMSO (20%)), siendo ya muy significativos los cambios observados tras una hora.

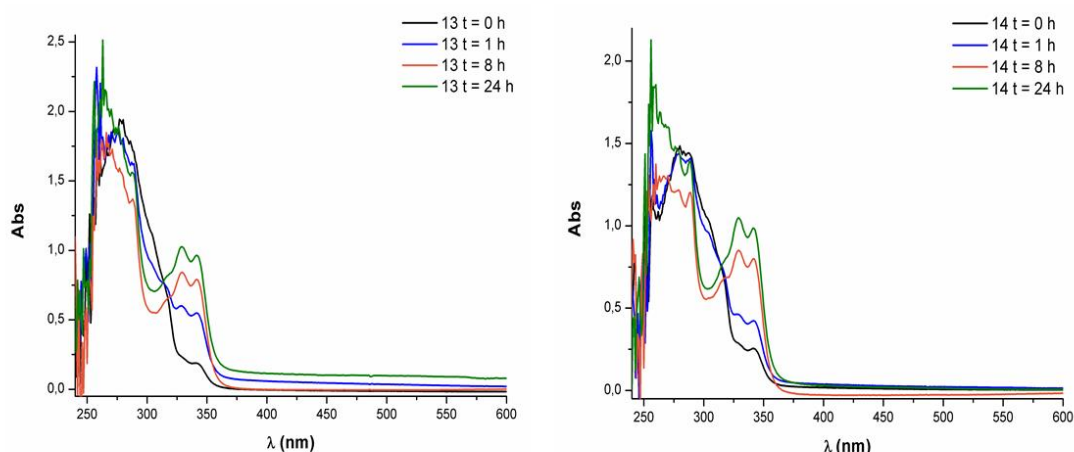


Figura 2.1.2.3: Espectros de absorción UV-vis a $t = 0, 1, 8$ y 24 horas de los compuestos **13** (izquierda) y **14** (derecha).

En el compuesto $[\text{Cu}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})](\text{BF}_4)_2$ (**15**) también se observan cambios en el espectro de absorción con el paso del tiempo (ver figura 2.1.2.4). En este caso se observa cómo aumenta la intensidad de la absorción para todo el rango de longitudes de onda y como se modifica el perfil de las bandas. Para $t = 0$ horas se distinguen 2 bandas, pero con el paso del tiempo la banda que aparece a 320 nm queda enmascarada por el aumento de la intensidad de la banda a 275 nm. Como en los casos anteriores, el complejo **15** no permanece estable durante el estudio en un medio biológico simulado (PBS/DMSO (20%)).

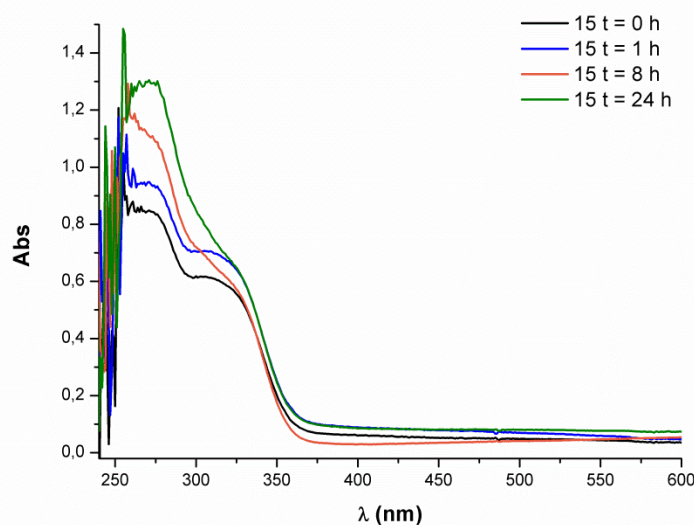


Figura 2.1.2.4: Espectros de absorción UV-vis a $t = 0, 1, 8$ y 24 horas del compuesto **15**.

Al estudiar el compuesto **16** (ver figura 2.1.2.5) los cambios observados en el espectro de absorción con el paso del tiempo no son tan marcados como en los casos anteriores. La forma de las bandas apenas varía observándose en todos los casos una banda a 277 nm y otra a 315 nm. Sin embargo, se observa un aumento considerable de la absorción para todo el rango de longitudes de onda por lo que el compuesto **16** tampoco parece ser un buen candidato para el estudio de su citotoxicidad. En este caso es para $t = 1$ hora donde se observa el mayor cambio en su espectro de absorción UV-vis.

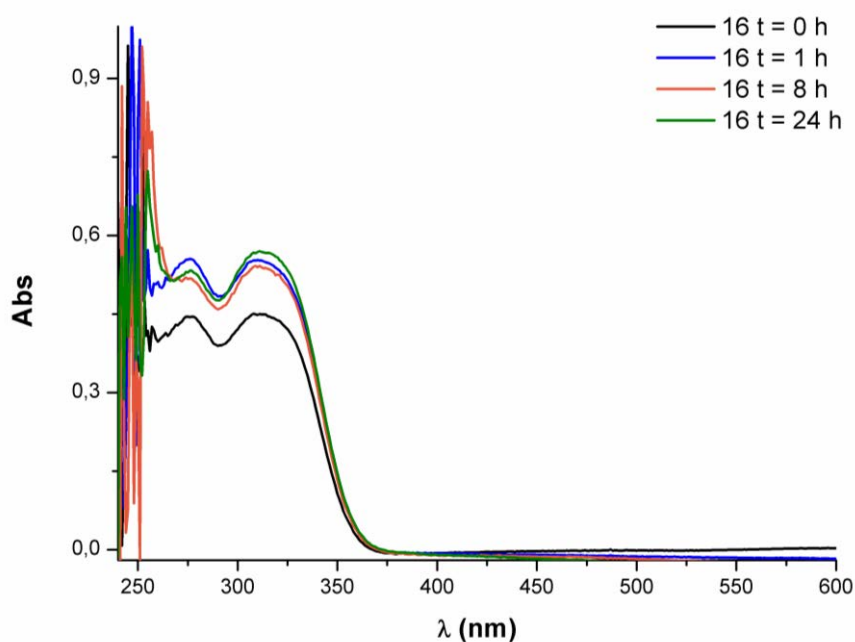


Figura 2.1.2.5: Espectros de absorción UV-vis a $t = 0, 1, 8$ y 24 horas del compuesto **16**.

Dado que los complejos de cobre (I) (**13–16**) no permanecen estables en las condiciones de ensayo no se han llevado a cabo los estudios biológicos para determinar la actividad antitumoral, ya que no sería posible determinar cuál o cuáles son las especies responsables de la actividad en el caso de que resulten ser agentes antitumorales.

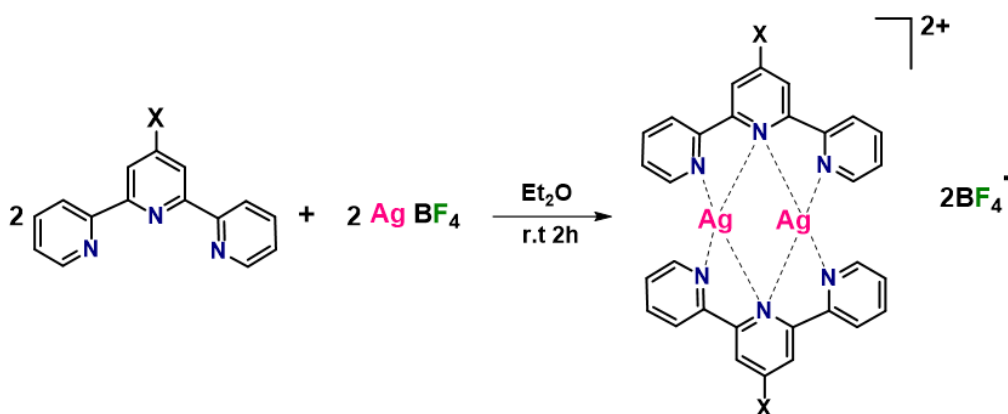
Esta inestabilidad viene promovida por la facilidad que presentan los centros de Cu(I) a oxidarse a Cu(II) en medios acuosos^[1]. Este hecho se ve apoyado por el color verdoso que presentan las disoluciones usadas para los experimentos de RMN cuando se dejan durante varias horas.

2.1.3 Complejos de Ag(I)

2.1.3. A Síntesis y Caracterización

Para llevar a cabo la síntesis de los diferentes compuestos de plata se han utilizado distintas estrategias según el tipo de ligando auxiliar utilizado i) sin ligando auxiliar, ii) trifenilfosfina (PPh₃), y iii) trimetilfosfina (PMe₃).

i) En los complejos en los que no se ha utilizado ligando auxiliar, como es el caso de [Ag(terpy)]BF₄ (**18**), [Ag(4'-CH₃O-terpy)]BF₄ (**19**) y [Ag(4'-Cl-terpy)]BF₄ (**20**), se ha preparado una disolución de AgBF₄ en dietiléter y se ha añadido un equivalente del ligando correspondiente, terpy (**18**), 4'-CH₃O-terpy (**19**) y 4'-Cl-terpy (**20**), tras la cual se observa la aparición de un precipitado blanco. Pasadas dos horas de reacción se procede a su filtración. En la ecuación 2.1.3.1 se muestra la síntesis de los derivados **18–20**, donde se proponen las estructuras que se muestran en la ecuación de acuerdo con lo observado en la bibliografía^[40] y que se ajustan a las estequiometrias confirmadas por los datos analíticos y espectroscópicos.



Ecuación 2.1.3.1: Esquema de reacción para los compuestos **18** (X = H), **19** (X = CH₃O), **20** (X = Cl).

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos terpiridina (ver parte experimental).

Se han registrado los RMN de protón para los tres compuestos en DMSO deutetrado. Se ha elegido DMSO como disolvente debido a que posteriormente se realizara un estudio de la estabilidad de dichos compuestos en DMSO (RMN) y DMSO/PBS (UV-vis).

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **18** podemos observar las señales características del ligando terpiridina, apareciendo estas a: $\delta = 8.63$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.52$ – 8.50 (m, 4H, H5+H4), $\delta = 8.28$ (m, 2H, H6), $\delta = 8.10$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.77$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.61$ Hz), $\delta = 7.60$ (m, 2H, H2) (ver figura 2.1.3.1)

Para el caso del complejo **19**, además de observarse las señales del ligando terpy en la región aromática: $\delta = 8.58$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.51$ (d, 2H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7.48$ Hz), $\delta = 8.09$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.86$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.52$ Hz), $\delta = 8.02$ (s, 2H, H5), $\delta = 7.59$ (m, 2H, H2), también se observa la señal correspondiente al CH_3 del sustituyente metoxi presente en la posición 4' del ligando terpiridina $\delta = 4.10$ (s, 3H, CH_3O).

Por último, en el compuesto **20** se observan las señales típicas del ligando terpiridina sustituido en la posición 4' a : $\delta = 8.67$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.63$ (s, 2H, H5), $\delta = 8.58$ (m, 2H, H4), $\delta = 8.10$ (m, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.88$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.60$ Hz), $\delta = 7.63$ (m, 2H, H2).

En la figura 2.1.3.1 se muestran los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **18** (arriba), **19** (centro) y **20** (abajo) donde puede observarse el desplazamiento que sufre el protón H5 dependiendo del carácter dador o aceptor del sustituyente presente en el ligando 4'-X-terpy. Cuando el sustituyente utilizado es CH_3O (dador) el protón H5 aparece a más alto campo, que cuando el sustituyente es Cl (aceptor) que aparece más desapantallado.

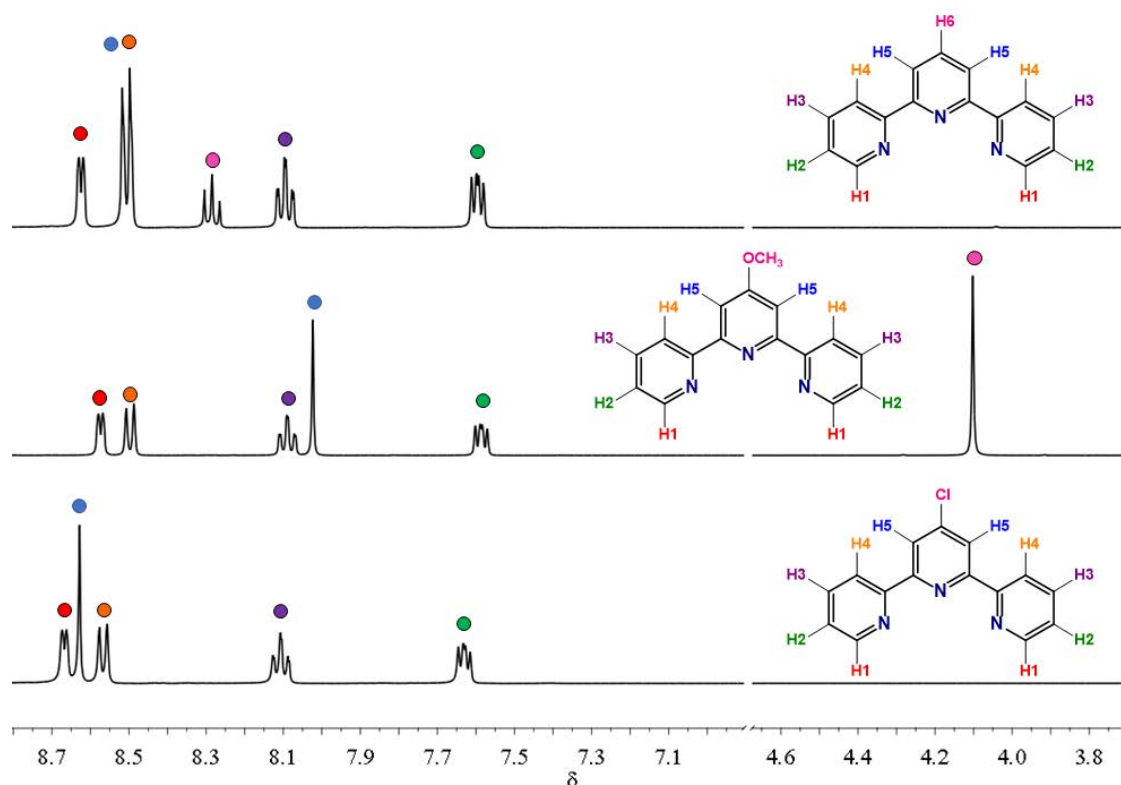


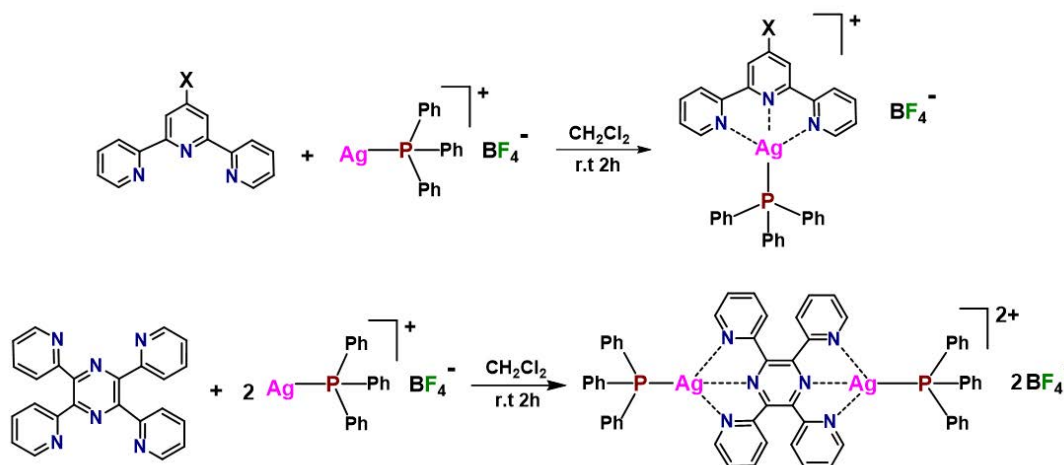
Figura 2.1.3.1: Espectros de ^1H -RMN en $[\text{d}_6\text{-DMSO}]$ de los compuestos **18** (arriba), **19** (centro) y **20** (abajo)

También, se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido. En todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. MALDI-TOF(+) m/z : $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+ = 340$ (**18**), $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+ = 370$ (**19**), $[\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})]^+ = 376$ (**20**); $[\text{Ag}(\text{terpy})_2]^+ = 573$ (**18**), $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2]^+ = 633$ (**19**), $[\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})_2]^+ = 643$ (**20**); MALDI-TOF(-) m/z : $[\text{BF}_4]^- = 87$ para los tres casos.

ii) Para los complejos en los que se ha utilizado trifenilfosfina (PPh_3) como ligando auxiliar se ha sintetizado en primer lugar el compuesto $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$. La síntesis de este derivado se ha llevado a cabo mediante la completa disolución de la sal de plata (AgBF_4) en THF y la posterior adición de un equivalente de PPh_3 . Tras una hora de reacción se evapora el disolvente a mínimo volumen y se añade dietiléter produciéndose la precipitación de un sólido blanco.

A una disolución de este complejo ($[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$) en CH_2Cl_2 se le añaden los diferentes ligandos terpiridina en cantidad equimolecular o con 0.5 equivalentes en el caso del ligando tetra-2-piridinilpirazina y tras dos horas de reacción se obtienen los compuestos

21 [Ag(PPh₃)(terpy)]BF₄ (sólido blanco), **22** [Ag(PPh₃)(4'-CH₃O-terpy)]BF₄ (sólido blanco), **23** [Ag(PPh₃)(4'-Cl-terpy)]BF₄ (sólido blanco) y **24** [Ag₂(PPh₃)₂(tetra-2-piridinilpirazina)](BF₄)₂ (sólido amarillo). En el esquema 2.1.3.1 se muestra la síntesis para dichos derivados.



Esquema 2.1.3.1: Esquema de reacción para los compuestos **21** (X = H), **22** (X = CH₃O), **23** (X = Cl) (arriba). Esquema de reacción para el compuesto **24** (abajo).

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrias propuestas. En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos presentes (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros de RMN de protón y de fósforo (³¹P {¹H}) para todos los compuestos. En el caso de los compuestos **21**, **22** y **23** se han realizado en CD₂Cl₂ y el compuesto **24** en CD₃CN, ya que en este disolvente se resolvían mejor las señales.

En el espectro de ¹H-RMN del compuesto **21** podemos observar las señales típicas del ligando terpiridina junto con las señales de los protones aromáticos del ligando trifenilfosfina, tal como se muestra en la figura 2.1.3.2 (arriba).

Para el caso del complejo **22**, se observan las señales del ligando 4'-CH₃O-terpy así como, las señales de los protones del ligando trifenilfosfina en la región aromática y la señal correspondiente al CH₃ del sustituyente metoxi presente en la posición 4' del ligando terpiridina a 4.15 ppm (ver figura 2.1.3.2).

Por su lado En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **23** se observan las señales correspondientes al ligando terpiridina sustituido en la posición 4' (4'-Cl-terpy) y las señales del ligando PPh_3 .

En la figura 2.1.3.2 se muestran los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **21** (arriba), **22** (centro) y **23** (abajo) donde al igual que sucedía en el caso anterior (**18**, **19** y **20**) el protón H5 sufre un gran desplazamiento dependiendo del carácter dador (más apantallado) o aceptor (más desapantallado) del sustituyente en el ligando terpiridina.

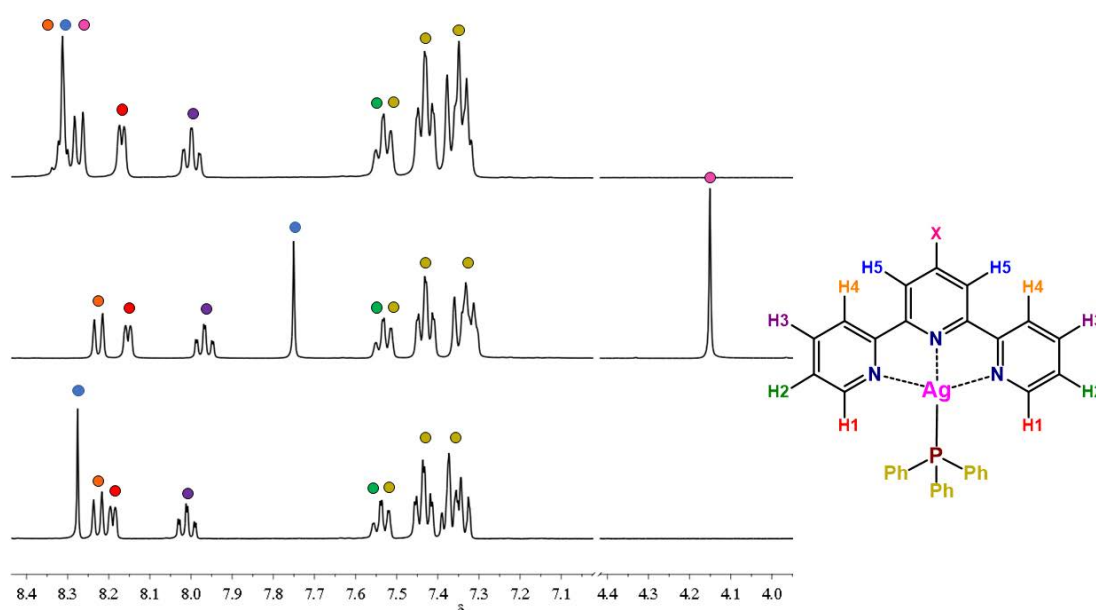


Figura 2.1.3.2: Espectros de ^1H -RMN en $[\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$ de los compuestos **21** (arriba X = H), **22** (centro X= CH_3O) y **23** (abajo X = Cl).

El espectro de ^1H -RMN del compuesto **24** se ha realizado en acetonitrilo deuterado, ya que en este disolvente las señales se resuelven mejor. El ligando tetra-2-piridinilpirazina presenta gran simetría, por lo que su espectro de RMN resulta más sencillo de interpretar. En el aparecen las señales de los cuatro protones no equivalentes y las señales de los protones del ligando PPh_3 , todas ellas en la región aromática: $\delta = 8.37$ (m, 4H, H1), $\delta = 7.76$ (ddd, 4H, H3, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.98$ Hz, $^4J_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.49$ Hz), $\delta = 7.68$ (d, 4H, H4, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 7.93$ Hz), $\delta = 7.50$ (m, 6H, Ph), $\delta = 7.41$ (m, 12H, Ph), $\delta = 7.36$ (m, 4H, H2), $\delta = 7.28$ (m, 12H, Ph). En la figura 2.1.3.3 se muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto **24**.

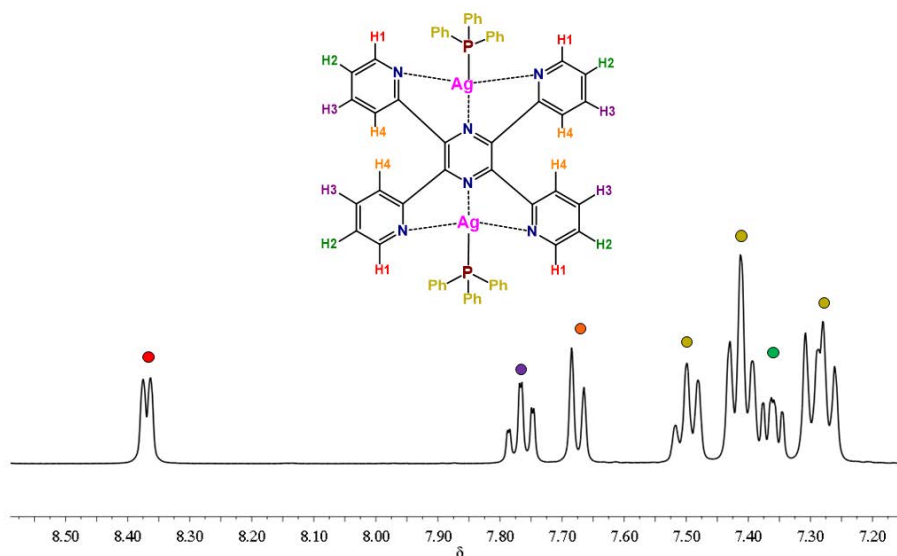


Figura 2.1.3.3: Espectro de ^1H -RMN en $[\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}]$ del compuesto **24**.

Como se ha comentado anteriormente, también se han medido los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN para los compuestos **21**–**24**. En la figura 2.1.3.4 se muestran los espectros de RMN de estos complejos donde aparece ampliada la zona más importante para el estudio. Como puede observarse, se obtienen señales anchas debido a que los complejos de plata con ligandos fosfina muestran un comportamiento fluxional en disolución. Estas bandas son indicativas del acoplamiento entre los núcleos de ^{31}P con los centros metálicos de ^{107}Ag y ^{109}Ag . Las señales aparecen en la región típica para este tipo de compuestos siendo estas muy similares en el caso de los compuestos **21**, **22** y **23** donde se observan dos señales anchas que aparecen a: $\delta = 14.72$; 10.45 ppm (**21**), $\delta = 15.23$; 11.06 ppm (**22**) y $\delta = 14.96$; 10.46 ppm (**23**). En cambio, para el caso del compuesto **24** solo se observa una señal muy ancha centrada en 10.70 ppm.

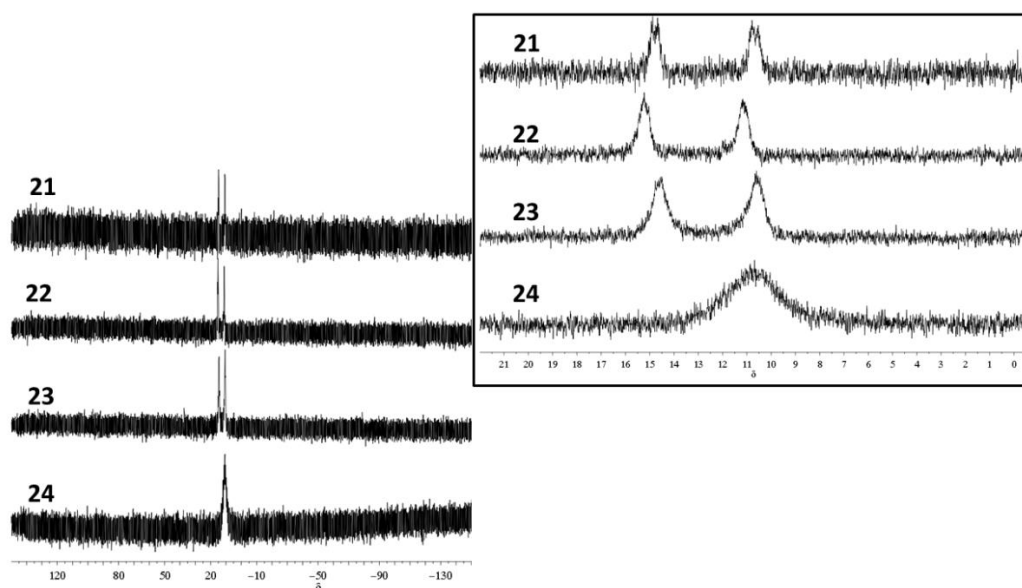


Figura 2.1.3.4: Espectros de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$ de los compuestos **21** (arriba X = H), **22** (centro X= CH₃O) y **23** (centro X = Cl). Espectro de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}]$ del compuesto **24** (abajo).

Para poder analizar mejor el comportamiento fluxional en disolución típico de los sistemas Ag–P, también se han realizado los espectros de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN a baja temperatura. Para los compuestos **21**, **22** y **23** se han recogido los espectros de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN en CD_2Cl_2 a 220 K y como puede observarse en la figura 2.1.3.5 todos presentan un comportamiento muy similar. En todos los casos se observan dos dobletes debido al acoplamiento entre los isótopos de plata y los átomos de fósforo. Los valores de las constantes de acoplamiento $J[^{109}\text{Ag-P}]$ son inversamente proporcionales al número de coordinación del átomo de plata y se incrementa con la disminución de la distancia Ag–P^[82]. Gracias a esta relación podemos proponer si cada par de dobletes pertenecen a un compuesto monocoordinado a un grupo fosfina. En general, valores de $J[^{109}\text{Ag-P}] > 700$ Hz pertenecen a compuestos monocoordinados, entre 700–400 Hz a dicoordinados y menores de 400 Hz tricoordinados o tetracoordinados. Para el caso de los compuestos **21**, **22** y **23** se han obtenido los siguientes valores para los acoplamientos entre ^{107}Ag – ^{31}P y ^{109}Ag – ^{31}P : $J[^{107}\text{Ag-P}] = 620.34$ Hz; 624,64 Hz; 623.73 Hz (**21**, **22**, **23**) y $J[^{109}\text{Ag-P}] = 715.04$ Hz; 718.94 Hz; 719.52 Hz (**21**, **22**, **23**), respectivamente. Como puede observarse en todos los casos el valor de $J[^{109}\text{Ag-P}]$ es mayor de 700 Hz por lo tanto, se confirma que efectivamente se han sintetizado los compuestos de estequiometría $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-X-terpy})]\text{BF}_4$ (X = H (**21**), CH₃O (**22**) y Cl (**23**)).

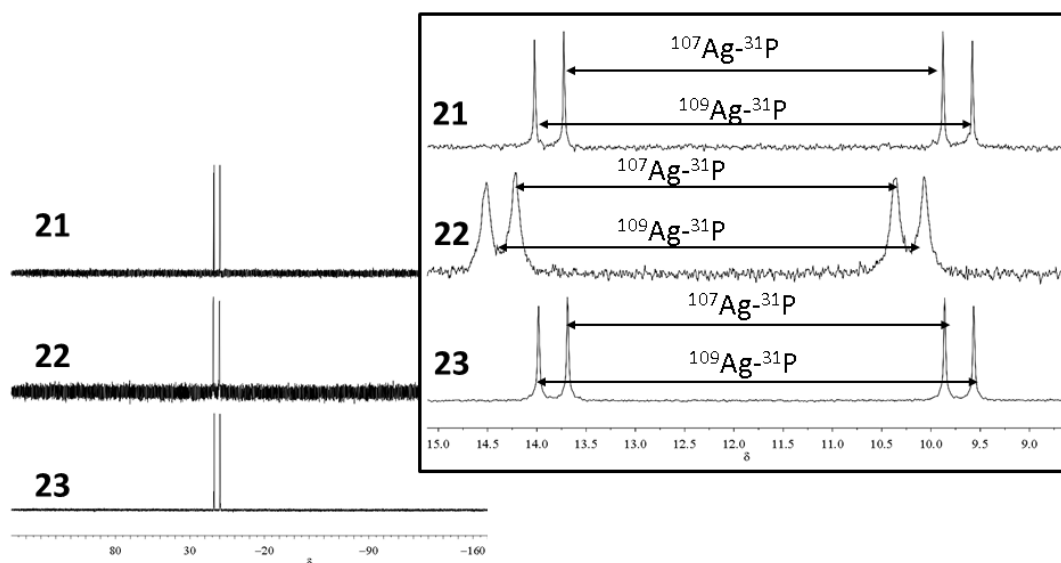


Figura 2.1.3.5: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$ a 220 K de los compuestos **21** (arriba X = H), **22** (centro X = CH_3O) y **23** (abajo X = Cl).

Para el caso del compuesto **24** se ha realizado el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en CD_3CN a 235 K observándose un comportamiento diferente a los casos anteriores. En la figura 2.1.3.6 se muestran los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a temperatura ambiente y a 235 K. Como puede observarse, a 235 K aparecen dos dobletes ($\delta = 12.81\text{--}8.52$ ppm) pertenecientes al acoplamiento entre los átomos de ^{31}P y los centros metálicos ^{107}Ag y ^{109}Ag donde los valores de las constantes de acoplamiento son $J[^{107}\text{Ag-P}] = 602.31$ Hz y $J[^{109}\text{Ag-P}] = 707.17$ Hz, como sucedía en el caso de los compuestos anteriores. Pero además, aparecen 2 señales ($\delta = 11.03\text{--}8.06$ ppm) que no llegan a resolverse probablemente correspondientes a la especie de plata dicoordinada $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$. La aparición de esta especie en disolución podría deberse a que los compuestos de plata que involucran ligandos fosfina muestran un comportamiento dinámico en disolución que implica a los enlaces Ag-P en procesos de ruptura intra o intermoleculares. La reacción de desproporción del complejo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$ da lugar a las especies estables $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$ y Ag^+ que compiten en la coordinación del ligando^[82, 136]. Además, teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente sobre los valores de las constantes de acoplamiento para compuestos monocoordinados y dicoordinados ($J[^{109}\text{Ag-P}] > 700$ Hz compuesto monocoordinado y $J[^{109}\text{Ag-P}] 700\text{--}400$ Hz compuesto dicoordinado) podemos pensar que la especie mayoritaria ($\delta 12.81\text{--}8.52$ ppm) es el compuesto

monocoordinado $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$ ($J[^{109}\text{Ag}-\text{P}] = 707.17 \text{ Hz}$). En el caso de las señales a $\delta = 11.03\text{--}8.06 \text{ ppm}$ no se consiguen resolver, por lo que no se han podido calcular las constantes de acoplamiento. Sin embargo, sí podemos calcular la diferencia de frecuencia entre ambas señales siendo esta de $\Delta\nu = 480 \text{ Hz}$ de manera que, es muy probable que pertenezcan a la especie dicoordinada $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$.

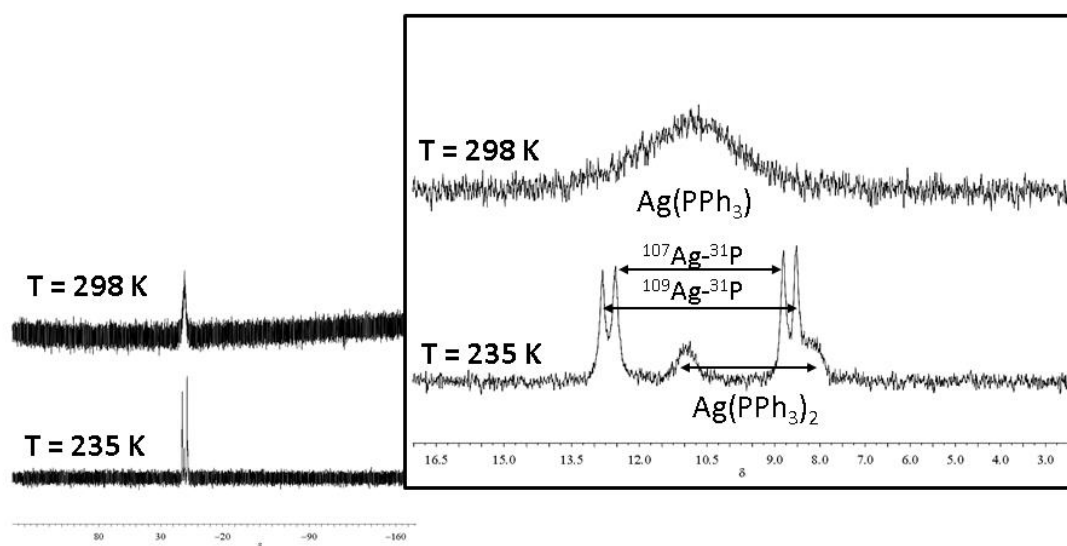
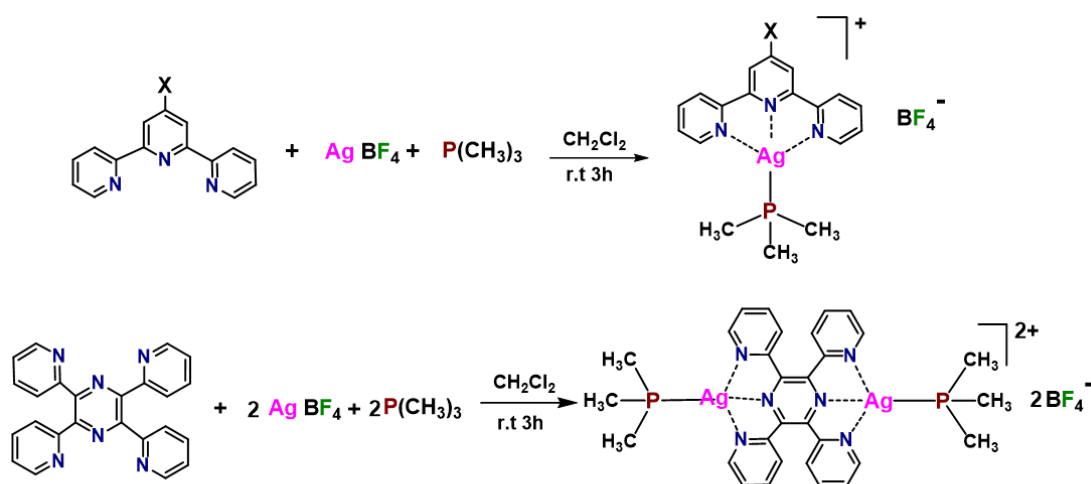


Figura 2.1.3.6: Espectros de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}]$ a 298 K (arriba) y a 235 K (abajo) del compuesto **24**.

También, se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido y en todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. MALDI-TOF(+) m/z : $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})]^+ = 602$ (**21**), $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+ = 632$ (**22**), $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-Cl-terpy})]^+ = 638$ (**23**) y $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 757$ (**24**), también se ha encontrado el pico correspondiente a $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 631$ para los complejos **21**, **23** y **24** para el caso del compuesto **22** probablemente este pico aparezca enmascarado por el pico $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+ = 632$. En el espectro de MALDI-TOF(-) para todos los casos se observa el pico correspondiente al grupo $[\text{BF}_4]^- = 87$.

iii) Para llevar a cabo la síntesis de los complejos de plata en los que el ligando auxiliar utilizado es trimetilfosfina (PMe_3) no ha sido posible aislar el derivado $[\text{AgPMe}_3]\text{BF}_4$ en las mismas condiciones de síntesis del precursor $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$, por lo que la síntesis de éste se ha realizado *in situ* y bajo atmosfera inerte. Para ello, se prepara

una disolución de PMe_3 en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado a la que se añade un equivalente de sal de plata (AgBF_4) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade 1 equivalente del ligando 4'-X-terpy correspondiente ($\text{X} = \text{H}$ (**25**), CH_3O (**26**) y Cl (**27**)) ó 0.5 equivalentes del ligando tetra-2-piridinilpirazina (**28**), tras dos horas de reacción se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para favorecer la precipitación de los compuestos. Este último paso no se realiza bajo atmosfera inerte ya que, una vez formado el compuesto, es estable. Así se obtienen los compuestos de estequiometría: $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})]\text{BF}_4$ **25** (sólido amarillo), $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]\text{BF}_4$ **26** (sólido blanco), $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-Cl-terpy})]\text{BF}_4$ **27** (sólido amarillo) y $[\text{Ag}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})](\text{BF}_4)_2$ **28** (sólido amarillo). En el esquema 2.1.3.2 se muestra la síntesis para la obtención de dichos derivados.



Esquema 2.1.3.2: Esquema de reacción para los compuestos **25** ($\text{X} = \text{H}$), **26** ($\text{X} = \text{CH}_3\text{O}$), **27** ($\text{X} = \text{Cl}$) (arriba). Esquema de reacción compuesto **28** (abajo).

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrías propuestas. En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos presentes (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para todos los compuestos. En el caso de los derivados **25**, **26** y **27** se han realizado en CD_2Cl_2 y para el compuesto **28** en CD_3CN .

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **25** podemos observar las señales típicas del ligando terpiridina en la región aromática y la señal de los protones alquílicos del ligando trimetilfosfina a 1.41 ppm, tal y como se muestra en la figura 2.1.3.7.

Para el caso del complejo **26**, además de observarse las señales del ligando 4- CH_3O -terpy en la región aromática y la señal correspondiente al CH_3 del sustituyente metoxi presente en la posición 4' del ligando terpiridina a 4,13 ppm y la señal de los protones alquílicos del ligando fosfina a 1,31 (ver figura 2.1.3.7).

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **27** se observan igualmente las señales correspondientes al ligando 4- Cl -terpy en la parte aromática del espectro y en la región alquílica, como en los casos anteriores, se observa la señal de los protones correspondientes a la trimetilfosfina a 1.37 ppm.

En la figura 2.1.3.7 se muestran los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **25** (arriba), **26** (centro) y **27** (abajo) donde al igual que sucedía en los casos anteriores, el protón H5 es el que más sufre la influencia del carácter dador (más apantallado) oceptor (más desapantallado) del sustituyente del ligando terpiridina en la posición 4'.

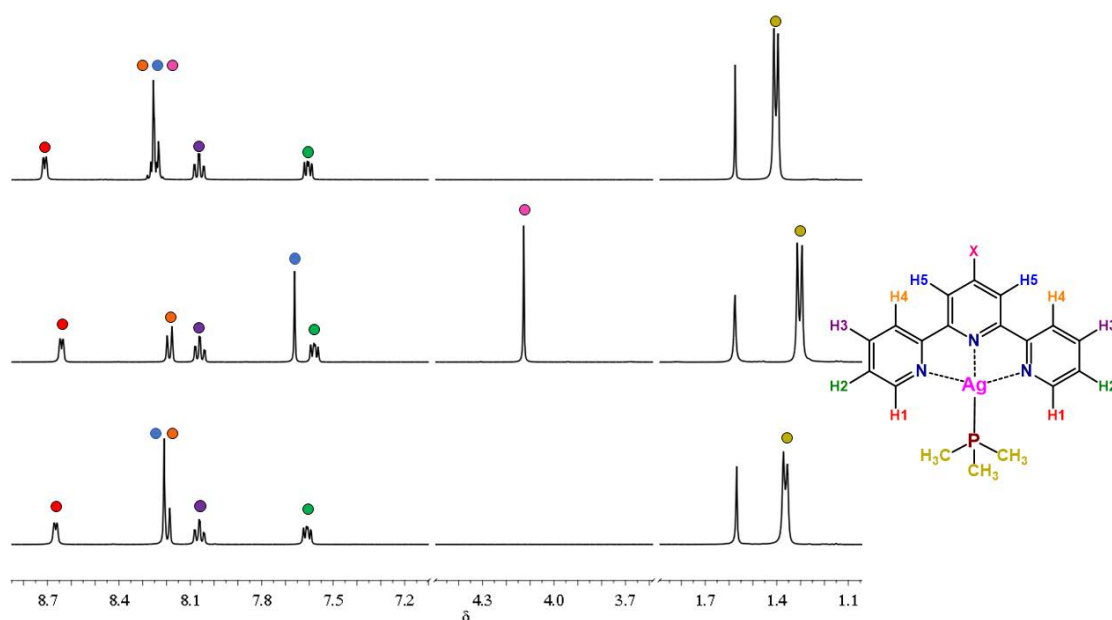


Figura 2.1.3.7: Espectros de ^1H -RMN en $[\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$ de los compuestos **25** (arriba X = H), **26** (centro X = CH_3O) y **27** (abajo X = Cl).

El espectro de ^1H -RMN del compuesto **28** se ha realizado en acetonitrilo deuterado. En este como el ligando tetra-2-piridinilpirazina es muy simétrico en su espectro de RMN aparecen solo las señales de los cuatro protones no equivalentes en la región aromática y la señal de los protones del ligando PMe_3 en la región alquílica $\delta = 1.24$ (m, 18H, $\text{P}-(\text{CH}_3)_3$). En la figura 2.1.3.8 se muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto **28**.

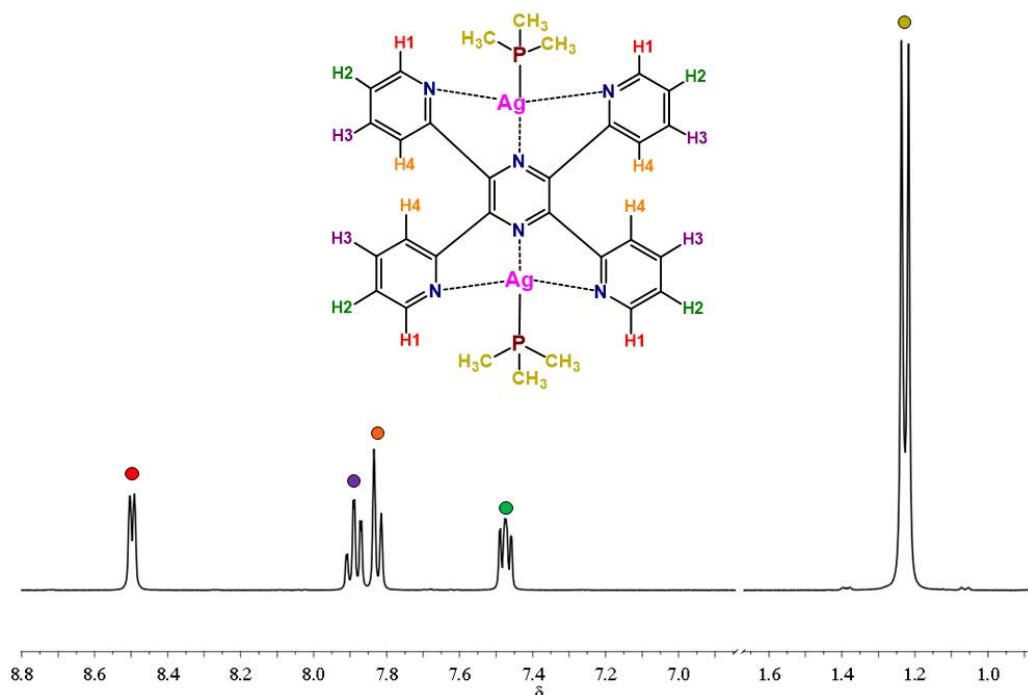


Figura 2.1.3.8: Espectro de ^1H -RMN en $[\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}]$ del compuesto **28**.

Como en los casos anteriores, también se han llevado a cabo los espectros de RMN de fósforo ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) para los compuestos **25–28**. En la figura 2.1.3.9 se muestran los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN para los compuestos **25**, **26** y **27** en CD_2Cl_2 y cómo puede observarse se obtienen señales muy anchas en los tres casos. Las señales aparecen en la región típica para este tipo de compuestos siendo estas muy similares para los tres derivados; $\delta = -37,04$ ppm para el compuesto **25**, $\delta = -37,15$ ppm en el caso del complejo **26** y por último $\delta = -39,16$ ppm en el compuesto **27**. Se obtienen señales anchas y no resueltas debido a que, como ya hemos comentado anteriormente, los complejos de plata con ligandos fosfina muestran un comportamiento fluxional en disolución. Estas bandas son indicativas del acoplamiento entre los núcleos de ^{31}P con los centros de ^{107}Ag y ^{109}Ag .

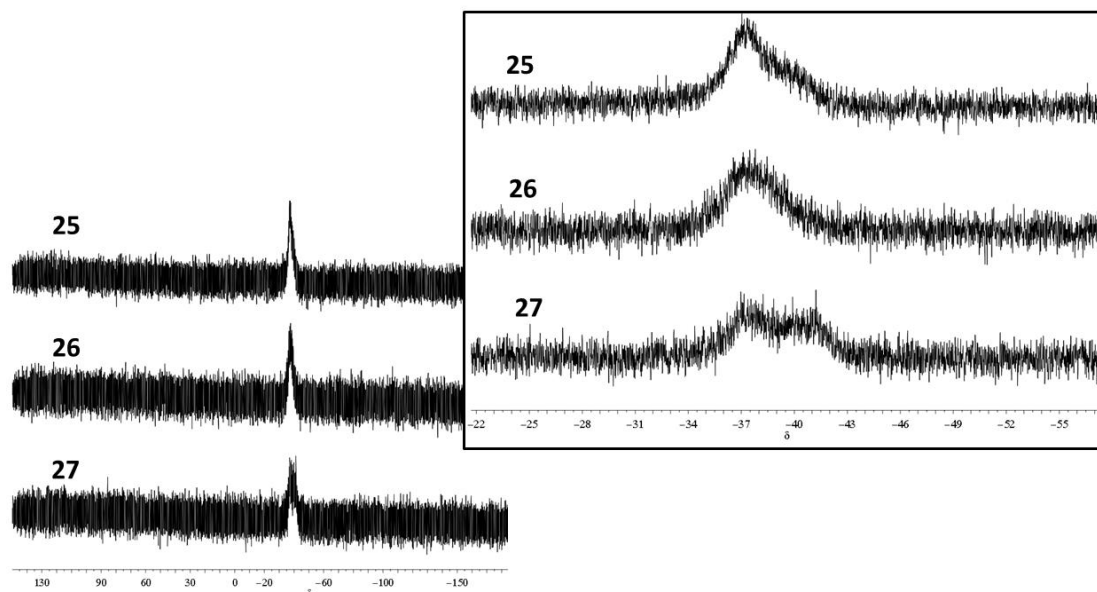


Figura 2.1.3.9: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$ de los compuestos **25** (arriba), **26** (centro) y **27** (abajo).

Para poder analizar mejor el comportamiento fluxional en disolución típico de los sistemas Ag-P, también se han medido los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a baja temperatura. Para los compuestos **25**, **26** y **27** se han registrado los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en CD_2Cl_2 a 190 K. Como puede observarse en la figura 2.1.3.10 para el compuesto **27** (abajo) se observan dos dobletes, como sucedía en los casos anteriores, pero para los compuestos **25** y **26** no se consiguen resolver completamente las señales. Para el complejo **27** se han calculado las constantes de acoplamiento Ag-P siendo estas $J[^{107}\text{Ag-P}] = 661.09 \text{ Hz}$ y $J[^{109}\text{Ag-P}] = 771.43 \text{ Hz}$, por lo que, teniendo en cuenta el valor de $J[^{109}\text{Ag-P}]$ podemos proponer que las señales se corresponden con un compuesto enlazado a un grupo fosfina, ya que presentan en general valores de $J[^{109}\text{Ag-P}] > 700 \text{ Hz}$. Por el contrario, para los compuestos **25** y **26** no se han podido calcular las constantes de acoplamiento debido a que las señales no se han resuelto en dos dobletes, sino que se obtienen 2 señales anchas para cada uno. Probablemente, si se descendiera más la temperatura se llegarían a resolver en dos dobletes, como en los casos anteriores, pero no ha sido posible bajar más la temperatura dado que el punto de congelación del disolvente no lo permite. Aunque, no se han podido calcular las constantes de acoplamiento Ag-P si es posible calcular la diferencia de frecuencia entre el máximo de cada pico siendo estas de 705 Hz (**25**) y 734 Hz (**26**). Por lo tanto, atendiendo a esta diferencia, la especie mayoritaria probablemente se corresponderá con $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)]^+$, pero no podemos

descartar la presencia en disolución de la especie $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)_2]^+$, ya que los compuestos de plata que involucran ligandos fosfina muestran frecuentemente un comportamiento dinámico en disolución que implica a los enlaces Ag–P en procesos de ruptura intra o intermoleculares, como sucedía en el caso del compuesto **24**.

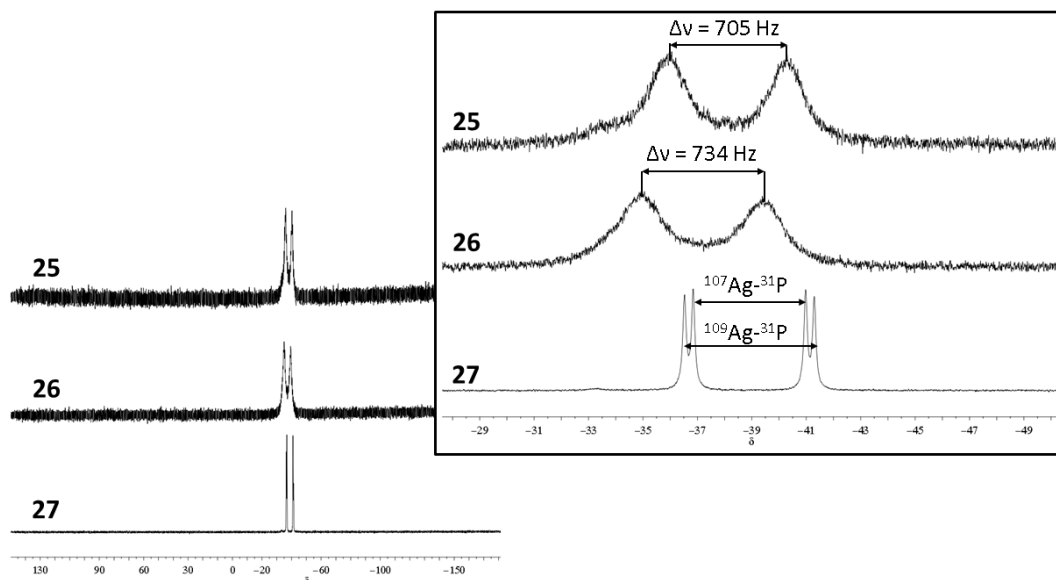


Figura 2.1.3.10: Espectros de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$ a 190 K de los compuestos **25** (arriba), **26** (centro) y **27** (abajo).

Los espectros de RMN de fósforo ($^{31}\text{P}\{\text{H}\}$) del compuesto **28**, tanto a temperatura ambiente (298 K) como a baja temperatura (235 K) se muestran en la figura 2.1.3.11. Como puede observarse a 298 K (arriba) aparece una señal ancha centrada a $\delta = -37.75$ ppm y a 235 K (abajo) se observa una señal aún más ancha centrada a $\delta = -37.31$ ppm lo que nos indica que, probablemente, estará cerca de la temperatura de coalescencia, pero no podemos descender más la temperatura dado que el punto de congelación del disolvente no lo permite. Las únicas conclusiones que se pueden extraer de dichos espectros es que existe un proceso dinámico en disolución donde el ^{31}P se acopla a los centros de ^{107}Ag y ^{109}Ag y que es muy probable que en disolución se produzcan equilibrios que implican a los enlaces Ag–P en procesos de ruptura intra o intermoleculares.

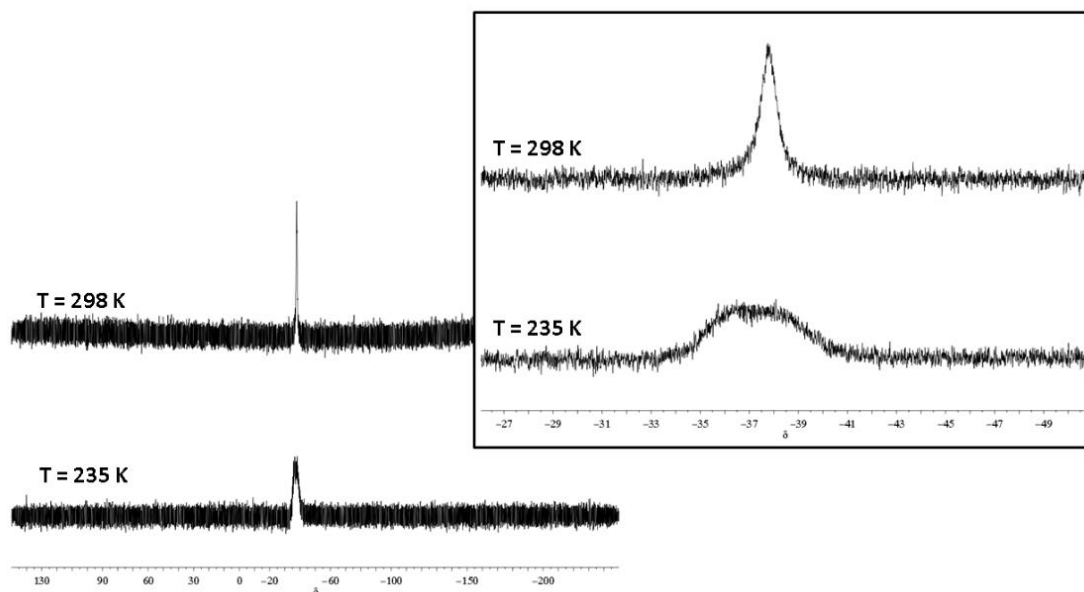


Figura 2.1.3.11: Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en $[\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}]$ a 298 K (arriba) y 235 K (abajo) del compuesto **28**.

También, se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido. En todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. MALDI-TOF(+) m/z : $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})]^+ = 416$ (**25**), $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+ = 446$ (**26**), $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-Cl-terpy})]^+ = 452$ (**27**) y $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 571$ (**28**). En el espectro de MALDI-TOF(-) para todos los casos se observa el pico correspondiente a $[\text{BF}_4]^- = 87$.

Por otra parte, se han conseguido monocristales adecuados para la determinación de su estructura mediante difracción de rayos X de monocristal de los derivados **23**, **26**, **27** y **28**. Los monocristales se obtuvieron por difusión lenta de dietiléter sobre una disolución de los compuestos en CH_2Cl_2 .

El compuesto **23** cristaliza en un sistema monoclinico P21/a, donde el ligando 4'-Cl-terpiridina se coordina de forma tridentada quelato al centro de Ag(I), el átomo de Ag(I) completa su esfera de coordinación enlazándose al fósforo del ligando PPh_3 , por lo que el entorno de coordinación de la plata es un entorno plano cuadrado distorsionado mostrando ángulos; $\text{N}(1)\text{-Ag}(1)\text{-N}(2)$ de $68.91(8)^\circ$, $\text{N}(2)\text{-Ag}(1)\text{-N}(3)$ de $67.94(8)^\circ$, $\text{N}(1)\text{-Ag}(1)\text{-P}(1)$ de $116,36(6)^\circ$, $\text{N}(3)\text{-Ag}(1)\text{-P}(1)$ de $109.05(6)^\circ$ (ver figura 2.1.3.12). Como se ha comentado, el ligando terpiridina se coordina al centro de Ag (I) de manera tridentada quelato con unas distancias Ag-N que van desde $2.347(2)$ Å a $2.509(2)$ Å

valores típicos para este tipo de sistemas. La distancia de enlace Ag(1)–P(1) presenta un valor de 2.3886(7) Å, siendo esta distancia ligeramente superior a la observada en compuestos similares en la bibliografía (2.336–2.356)^[83, 136, 137]. El centro de fósforo muestra ángulos C–P–C del orden de 104°.

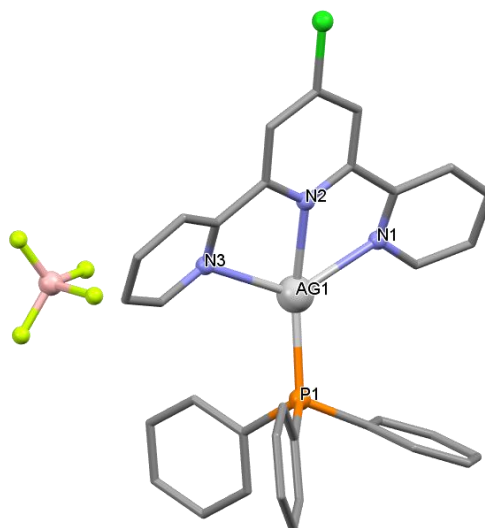


Figura 2.1.3.12: Estructura de Rayos X del compuesto **23**.

En la celdilla unidad se observan 4 moléculas de [(AgPPh₃)(4'-Cl-terpy)]BF₄ (ver figura 2.1.3.13), que se disponen de forma antiparalela.

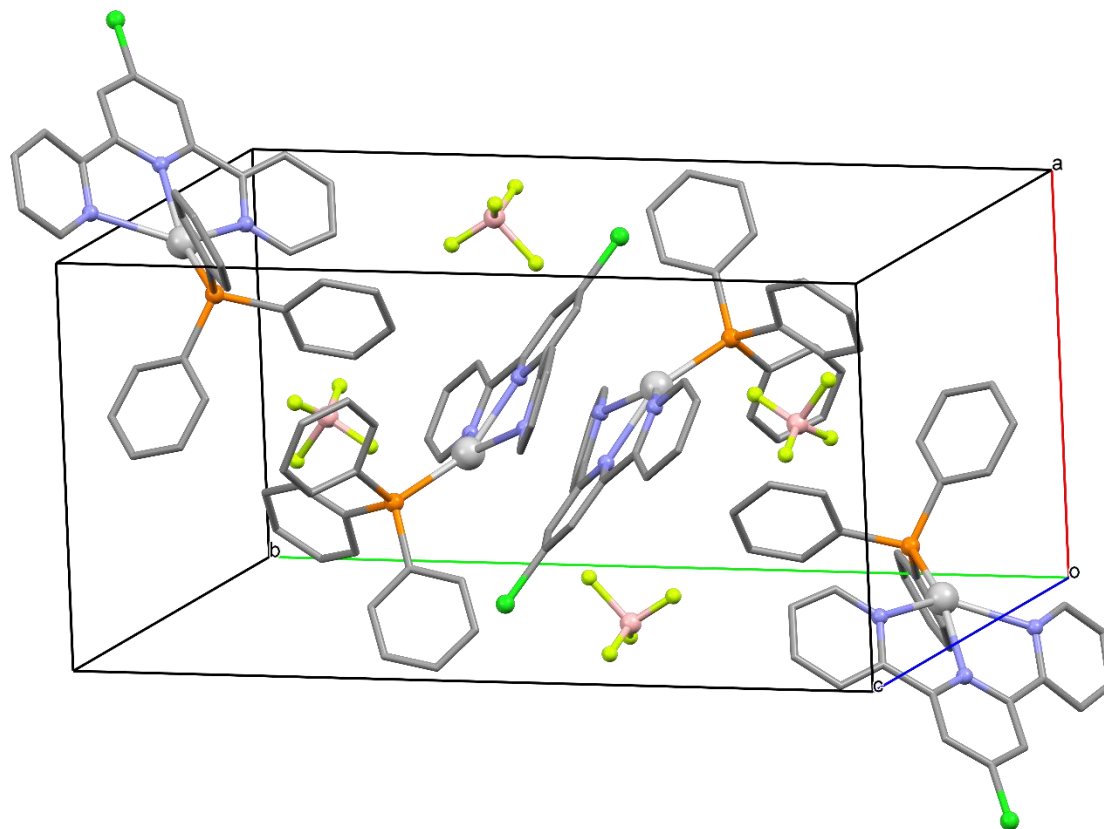


Figura 2.1.3.13: Empaquetamiento del compuesto **23**.

Para los compuestos **26**, que cristaliza en una red monoclinica Cc y **27**, que cristaliza en una red monoclinica $P21/n$ se obtienen unas estructuras muy similares al compuesto **23**. Como puede observarse en las figuras 2.1.3.14 y 2.1.3.15, el ligando 4'-X-terpy se coordina al centro de Ag(I) de forma tridentada quelato y la plata completa su esfera de coordinación enlazándose al centro de fósforo, por lo que, como en el caso del compuesto **23**, el centro de plata presenta un entorno de coordinación plano cuadrado distorsionado con ángulos; N(1)-Ag(1)-N(2) de $67.5(3)^\circ$, N(2)-Ag(1)-N(3) de $67.3(3)^\circ$, N(1)-Ag(1)-P(1) de $118.3(2)^\circ$, N(3)-Ag(1)-P(1) de $107.4(2)^\circ$, en el compuesto **26**; y N(1)-Ag(1)-N(2) de $66.88(16)^\circ$, N(2)-Ag(1)-N(3) de $69.34(15)^\circ$, N(1)-Ag(1)-P(1) de $106.30(12)^\circ$, N(3)-Ag(1)-P(1) de $120.52(11)^\circ$, en el compuesto **27**. Las distancias observadas entre el centro de Ag(I) y los nitrógenos del ligando 4'-X-terpy varían desde $2.360(4) \text{ \AA}$ hasta $2.531(5) \text{ \AA}$ siendo estas distancias las habituales para este tipo de enlaces. El enlace Ag-P presenta un valor de $2.381(3) \text{ \AA}$ en el compuesto **26**, y $2.3650(14) \text{ \AA}$ en el complejo **27**, siendo estas ligeramente más cortas que la observada en el compuesto **23** donde el ligando fosfina utilizado es más voluminoso. Además, los átomos de fósforo muestran ángulos C-P-C del orden de 102° .

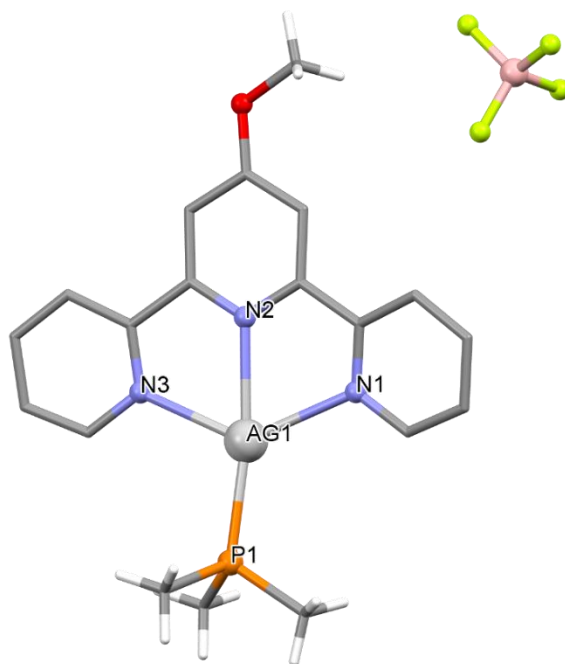


Figura 2.1.3.14: Estructura rayos X del compuesto 26.

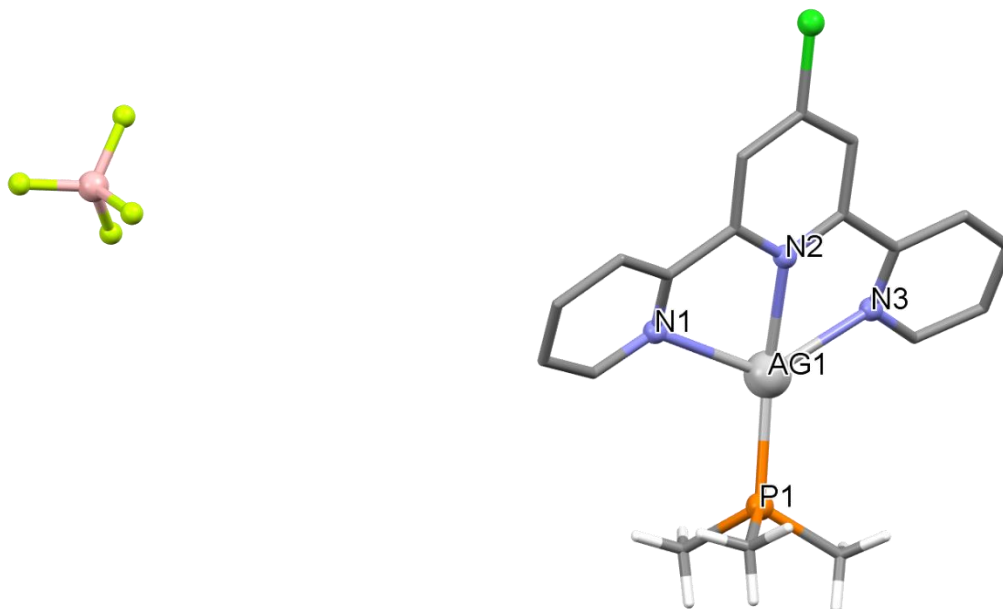


Figura 2.1.3.15: Estructura rayos X del compuesto 27.

Las diferencias más significativas entre las estructuras cristalinas de los compuestos **26** y **27** se observan en el empaquetamiento. En ambas celdillas unidad se observan 4 moléculas, pero la disposición de estas es diferente en cada caso.

En el complejo **26**, como puede observarse en la figura 2.1.3.16 las moléculas se disponen de forma alternada y el anillo aromático formado por el N(3) de una molécula interacciona con el de la otra por medio de interacciones π - π con una distancia entre centroides de 3.687 Å.

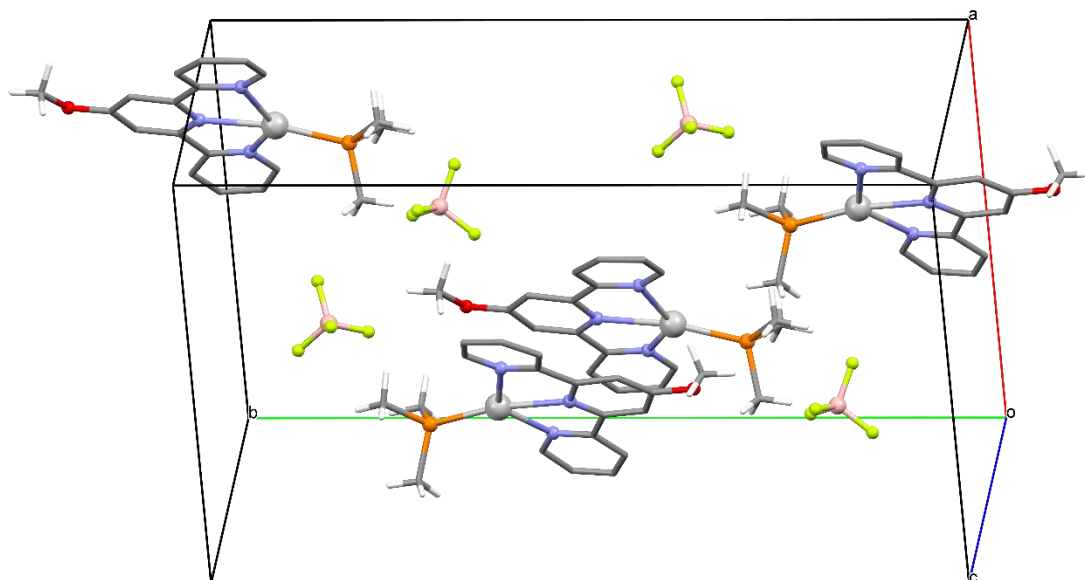


Figura 2.1.3.16: Empaquetamiento del compuesto **26**.

Como puede observarse en la figura 2.1.3.17 el oxígeno del grupo metoxi de una molécula interacciona con el hidrógeno (H19) del grupo PMe_3 de la otra con una distancia de 2.616 Å y a su vez el H(19) mantiene un enlace de hidrógeno con el F(3) del contranión BF_4 con una distancia 2.649 Å. El grupo BF_4 también, forma enlaces de hidrógeno con H2 y H4, H(2)-F(2) 2.655 Å y H(4)-F(1) 2.542 Å.

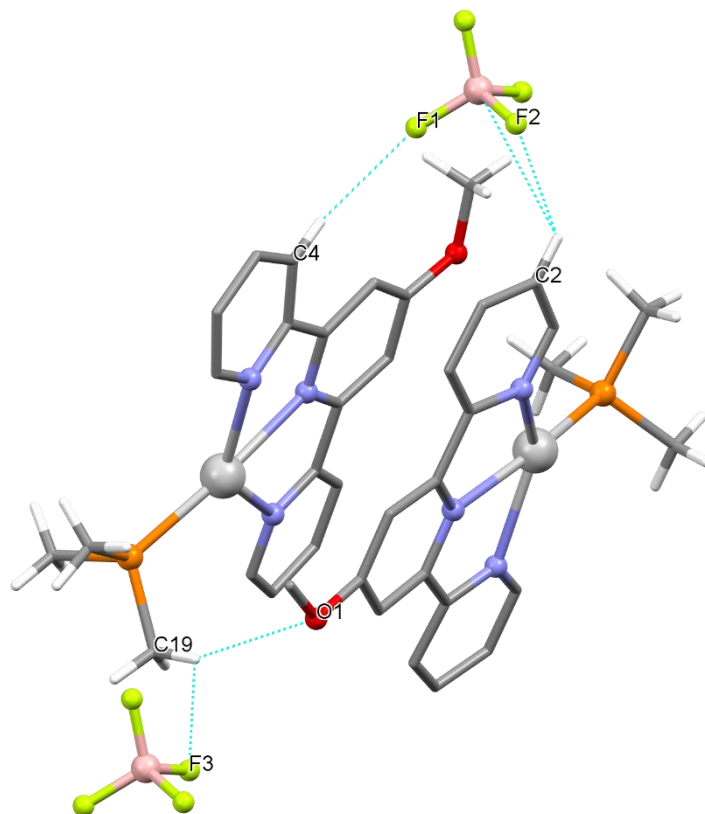


Figura 2.1.3.17: Enlaces de hidrogeno del compuesto **26**.

El compuesto **27** muestra un empaquetamiento completamente diferente (ver figura 2.1.3.18), en este caso las moléculas no se orientan de manera antiparalela, por lo que no se observan interacciones π - π . Sin embargo, se colocan de manera que se maximizan los enlaces de hidrogeno entre los grupos BF_4 y los hidrógenos, tanto del ligando 4'-Cl-terpy, como con los del ligando PMe_3 . Los enlaces de hidrogeno que se forman entre el ligando 4'-Cl-terpy y el anión BF_4 muestran unas distancias de $\text{F}(2\text{B})\text{-H}4$ 2.600 Å y $\text{F}(2\text{B})\text{-H}7$ 2.197 Å. Entre los hidrógenos del ligando PMe_3 y el anión BF_4 se observan las siguientes interacciones; $\text{F}(1)\text{-H}(17) = 2.499$ Å, $\text{F}(4\text{A})\text{-H}(18) = 2.569$ Å y $\text{F}(3\text{A})\text{-H}(16) = 2.656$ Å.

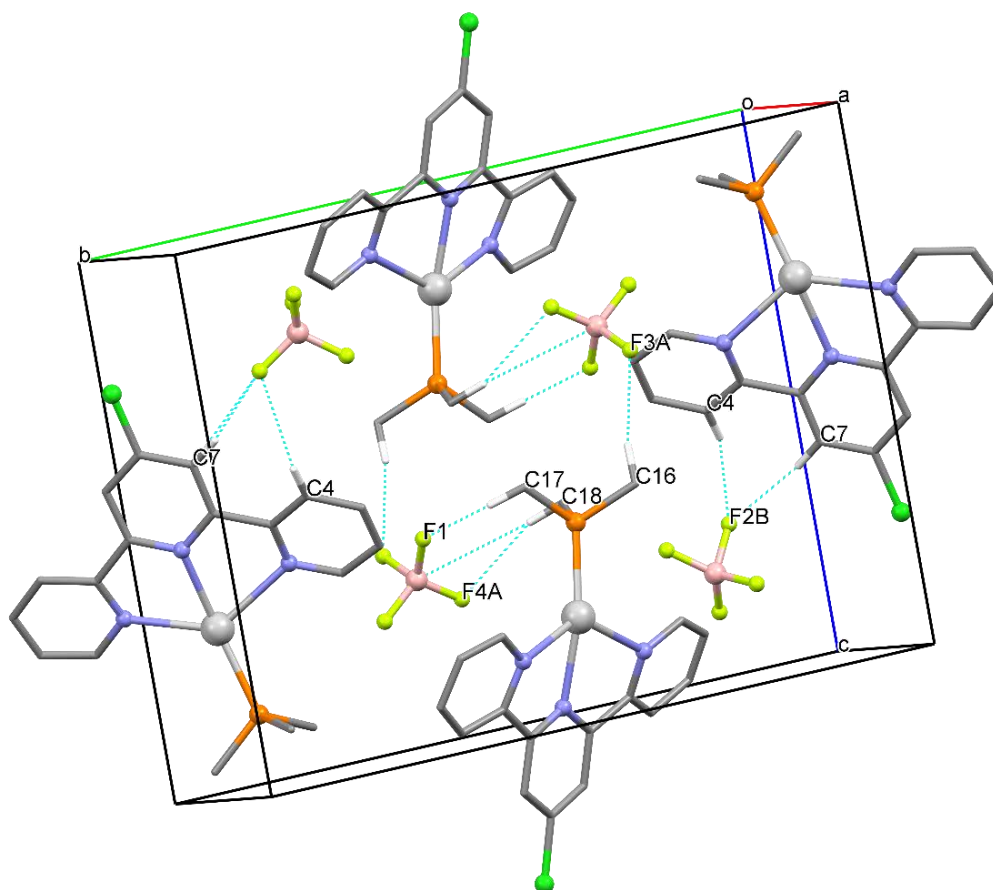


Figura 2.1.3.18: Empaquetamiento y enlaces de hidrogeno del compuesto del **27**.

También, se consiguieron monocristales adecuados para la determinación de la estructura del compuesto **28**. Este cristaliza en una red triclínica P-1. El ligando tetra-2-piridinilpirazina presenta 6 vacantes coordinativas, por lo que se coordinan 2 centros de Ag(I), como ya se ha comentado anteriormente (ver figura 2.1.3.19).

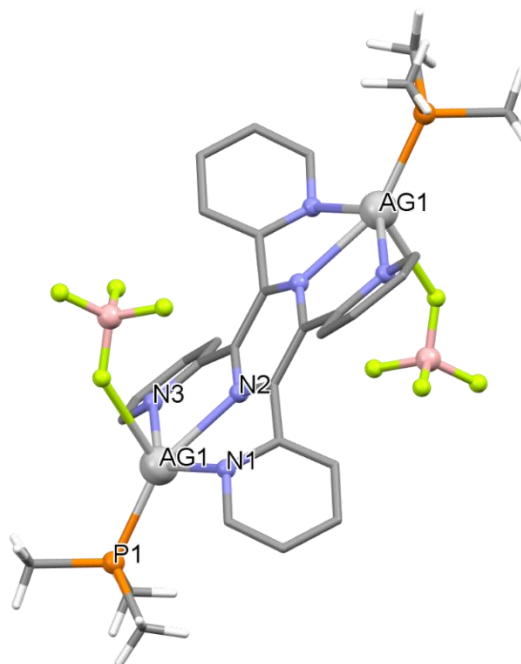


Figura 2.1.3.19: Estructura cristalina del compuesto **28**. #1 -x+2,-y,-z

El ligando tetra-2-piridinilpirazina se coordina de forma tridentada quelato a los centros de Ag(I), donde se observan unas distancias Ag–N en el rango de 2.361(8)–2.590(9) Å. La distancia de enlace Ag(1)–P(1) es de 2.363(3) Å, además la plata termina de completar su esfera de coordinación manteniendo un contacto con un átomo de flúor del anión BF₄ con una distancia Ag(1)–F(3) de 2.597 Å. Por lo tanto, en este caso la plata presenta un entorno de coordinación de pirámide de base cuadrada distorsionada donde se observan los siguientes ángulos de enlace; N(1)–Ag(1)–N(2) de 68.1(3)°, N(2)–Ag(1)–N(3) de 69.0(3)°, N(1)–Ag(1)–P(1) de 109.4(2)°, N(3)–Ag(1)–P(1) de 110.8(2); F(3)–Ag(1)–P(1) de 121.62°; F(3)–Ag(1)–N(1) de 84.27°; F(3)–Ag(1)–N(2) de 82.74; F(3)–Ag(1)–N(3) de 87.46.

2.1.3. B Estudios de Estabilidad.

Al igual que en los complejos de Cu(I) se han llevado a cabo estudios de la estabilidad que presentan los derivados sintetizados en un medio que simula el entorno biológico.

Los estudios de estabilidad se han llevado a cabo por espectroscopia de UV-vis. Con esta técnica es posible determinar si a lo largo del tiempo aparecen nuevas especies en disolución. Para ello, se ha preparado una disolución de los compuestos en PBS/DMSO (20%) y se han registrado los espectros de absorción a distintos tiempos, $t = 0$ horas, $t = 8$ horas y $t = 24$ horas, además durante ese tiempo la disolución se ha incubado a $37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ puesto que es la temperatura a la que posteriormente se realizaran los estudios de citotoxicidad.

Como puede verse en las figuras 2.1.3.20 y 2.1.3.21, donde se muestran los espectros de UV-vis a diferentes tiempos para todos los complejos de plata sintetizados (**18–28**), no se produce ningún cambio en los espectros de absorción de los complejos. Por lo que, los compuestos se mantienen estables durante 24 horas en un medio que simula el entorno biológico, así que parece razonable plantear que los complejos son estables el tiempo necesario para evaluar su actividad citotóxica.

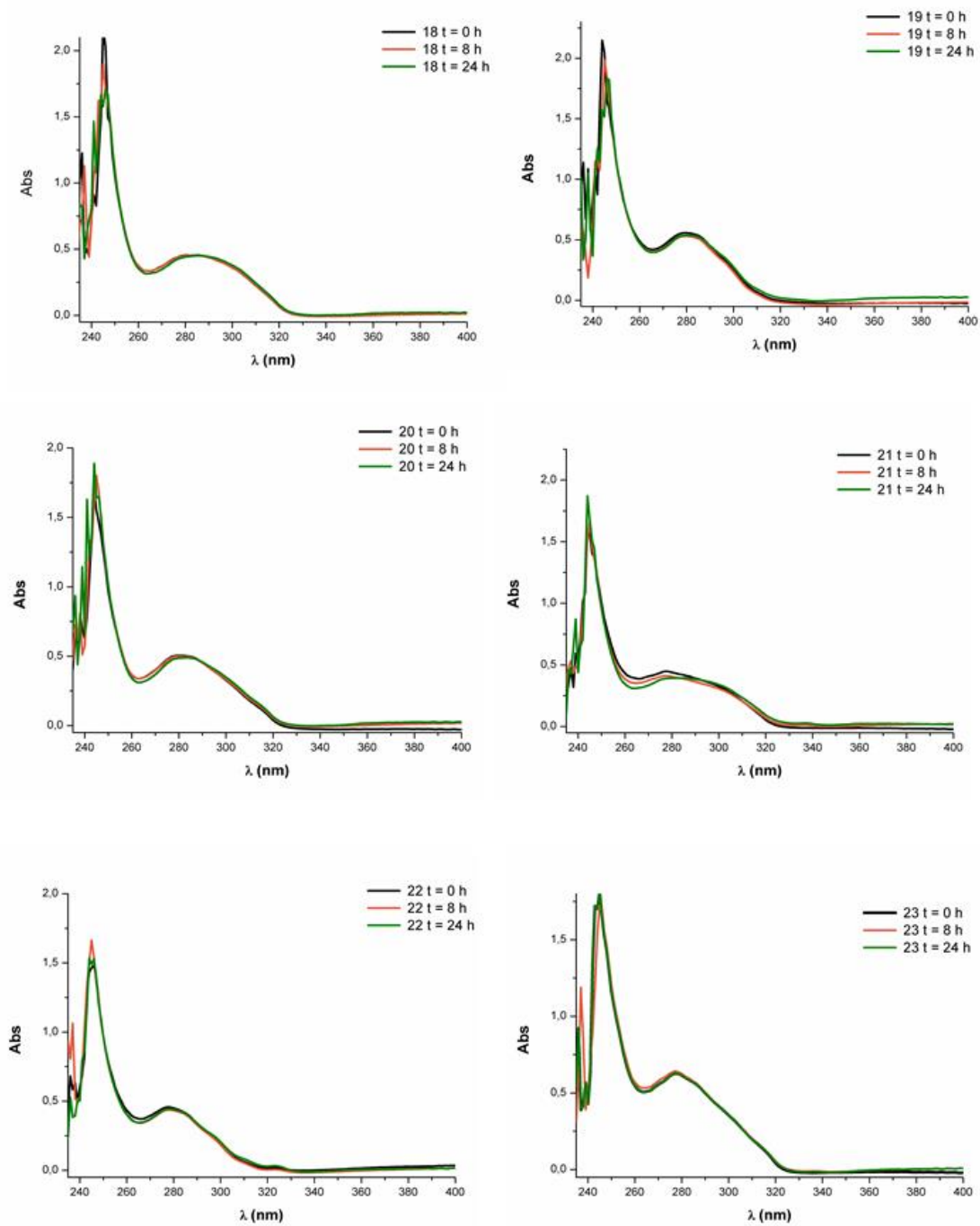


Figura 2.1.3.20: Espectros UV-vis a $t = 0, 8$ y 24 horas de los compuestos 18–23.

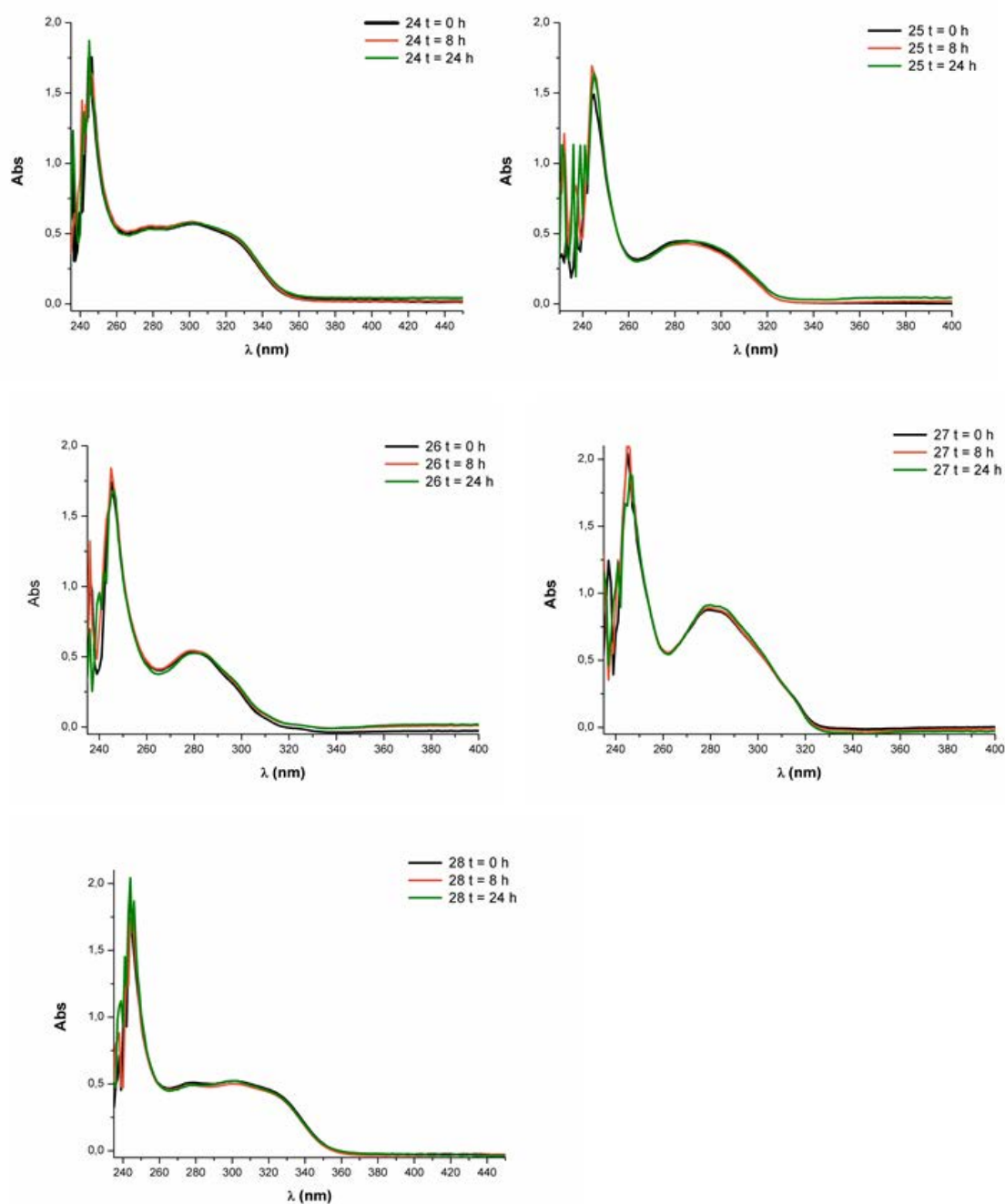


Figura 2.1.3.21: Espectros UV-vis a $t = 0, 8$ y 24 horas de los compuestos **24–28**.

Además, de evaluar la estabilidad de los derivados sintetizados por medio de la espectroscopia de UV-vis también se ha evaluado la estabilidad de los compuestos por medio de otras técnicas, como por ejemplo RMN de protón. En este caso, se ha utilizado como disolvente DMSO deuterado. Pero hay que tener en cuenta, que no se está analizando la estabilidad simulando un entorno biológico, como en el caso anterior, sino que se evalúa solo el efecto del DMSO, ya que es el disolvente utilizado para llevar a

cabo las disoluciones madre antes de realizar las diluciones con medio de cultivo. Dado que los complejos sintetizados no son solubles en agua, se necesita de un disolvente orgánico para su completa disolución. Es importante conocer la estabilidad de los compuestos en DMSO puesto que este es un disolvente muy coordinante y en ocasiones desplaza los ligandos utilizados provocando la descomposición del complejo sintetizado. A continuación, se muestran en las figuras 2.1.3.22 y 2.1.3.23 los espectros de ^1H -RMN de todos los compuestos a diferentes tiempos y como en el caso anterior se han incubado las disoluciones a 37.5°C , ya que es la temperatura a la que se realizan los ensayos de citotoxicidad.

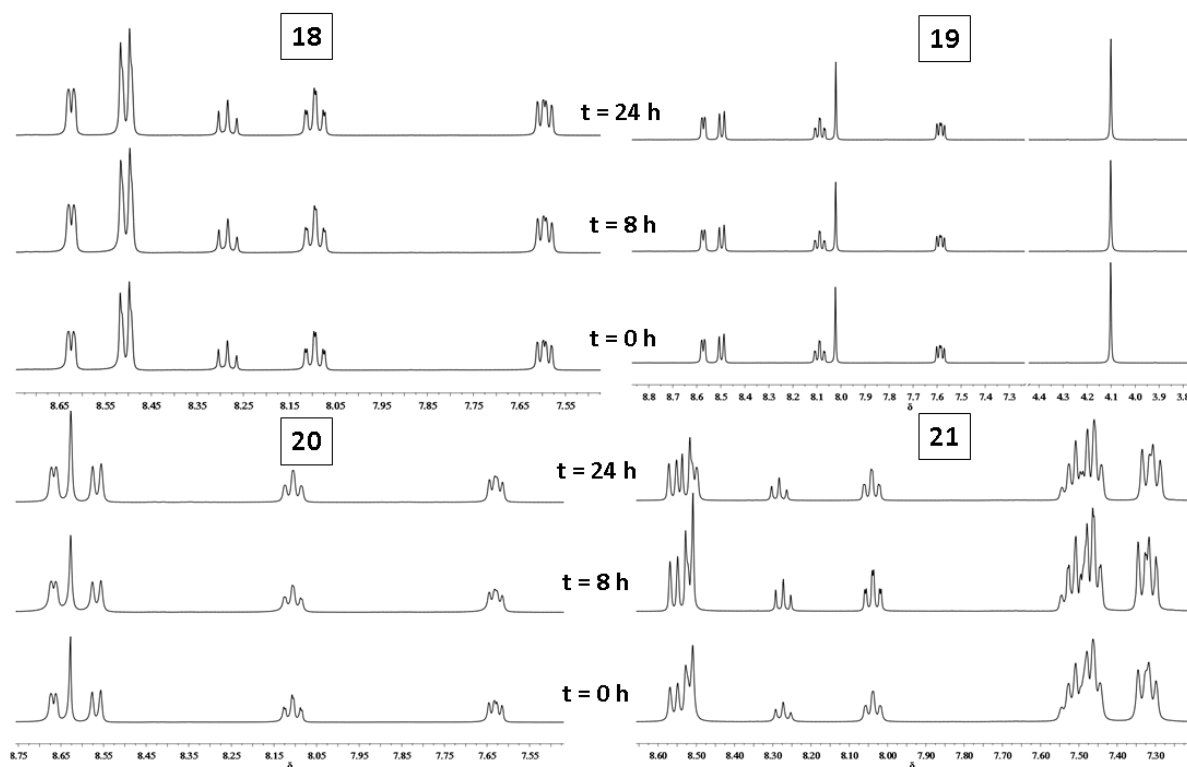


Figura 2.1.2.22: espectro de RMN de protón a $t = 0, 8$ y 24 horas de los complejos **18–21** en $[\text{d}_6\text{-DMSO}]$.

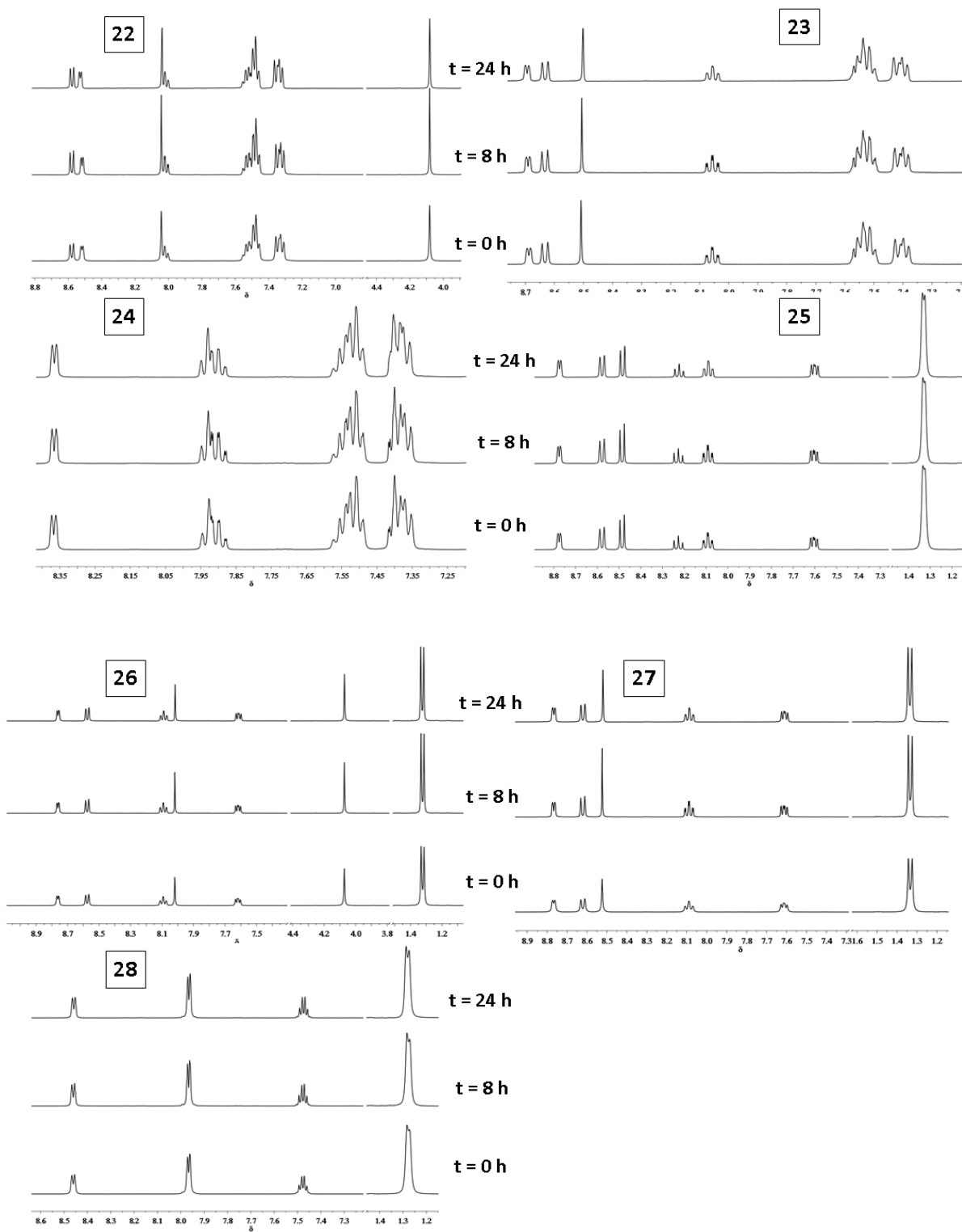


Figura 2.1.3.23: espectro de RMN de protón a t = 0, 8 y 24 horas de los complejos 22–28 en [d₆-DMSO].

Como puede observarse, no se producen cambios en los espectros de RMN para ninguno de los compuestos, por lo que queda demostrado que los complejos sintetizados permanecen estables el tiempo necesario para realizar los ensayos biológicos.

2.1.3. C Estudios Biológicos.

Estudio de la actividad citotóxica.

Como se ha comentado en la introducción, uno de los objetivos de este trabajo consiste en la preparación de complejos que presenten actividad antitumoral. Para evaluar la actividad biológica de los compuestos preparados se han llevado a cabo estudios de citotoxicidad.

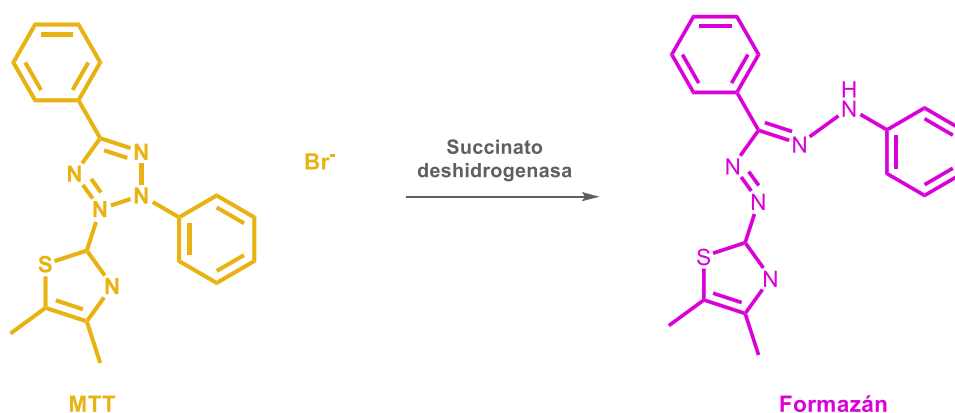
Una sustancia citotóxica es aquella que destruye o tiene efectos sobre las células de un tejido. La citotoxicidad celular se define como una alteración de las funciones celulares básicas, que conlleva a que se produzca un daño que se pueda detectar. La medida de la citotoxicidad de los compuestos es una propiedad muy importante de los fármacos. Es habitual realizar los ensayos *in vitro*, ya que, aunque no simulan todas las condiciones del organismo *in vivo* nos permiten predecir la citotoxicidad de los complejos. Es importante señalar que, un compuesto activo *in vivo* siempre es activo *in vitro*, pero un compuesto activo *in vitro* no necesariamente tiene que ser activo *in vivo*^[138, 139].

Se han desarrollado diferentes pruebas *in vitro* para predecir los efectos tóxicos utilizando como modelos experimentales cultivos primarios y órganos aislados como líneas celulares establecidas. Dentro de los ensayos más conocidos se encuentran: i) el ensayo de captación de rojo neutro, ii) enlazamiento al azul de kenacid, iii) el método del cristal violeta, y por último iv) el ensayo de reducción del MTT. Todos los estudios de este capítulo están basados en este último ensayo. A continuación, se describe en qué consisten dichos estudios profundizando en el ensayo de reducción del MTT^[140].

- i) Ensayo de captación de rojo neutro: Se determina la liberación del colorante rojo neutro, ya que solo las células vivas son capaces de retener el colorante.
- ii) Enlazamiento al azul de kenacid: Se mide el contenido de proteínas totales, ya que el colorante azul de kenacid se enlaza a las proteínas presentes.
- iii) Método del cristal violeta: Solo las células vivas son capaces de incorporar el colorante en sus membranas celulares.
- iv) Ensayo de reducción de MTT: Reacción de reducción de MTT a formazán en las mitocondrias.

El método del MTT o test de Mosmann fue desarrollado por Mosman en 1983^[141, 142], se trata de un método colorimétrico, usado para cuantificar la viabilidad celular. En las

mitocondrias de las células que sobreviven a la acción citotóxica del complejo se produce la reacción metabólica de reducción del MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol) a formazán. El MTT es captado por las células y reducido por la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa a formazán, que queda retenido en las células en forma de cristales violeta, que pueden ser liberados por solubilización en DMSO. Así, se puede cuantificar la cantidad de MTT reducido mediante un método colorimétrico, ya que se produce un cambio de coloración de amarillo a violeta, como consecuencia de la reacción de reducción (ver ecuación 2.1.3.1).



Ecuación 2.1.3.1: Reducción de MTT (amarillo) a formazán (violeta) por la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa.

Este método mide la viabilidad celular en términos de actividad metabólica, ya que la capacidad de las células para reducir el MTT constituye un indicador de la integridad de las mitocondrias, y su actividad se interpreta como una medida de la viabilidad celular. La determinación de formazán permite obtener información acerca de la toxicidad del compuesto que se evalúa. En la figura 2.1.3.24 se muestra una placa *multi-well* donde a simple vista puede distinguirse en que pocillos hay células vivas, ya que la disolución es de color violeta y en que pocillos las células han muerto, disolución incolora.

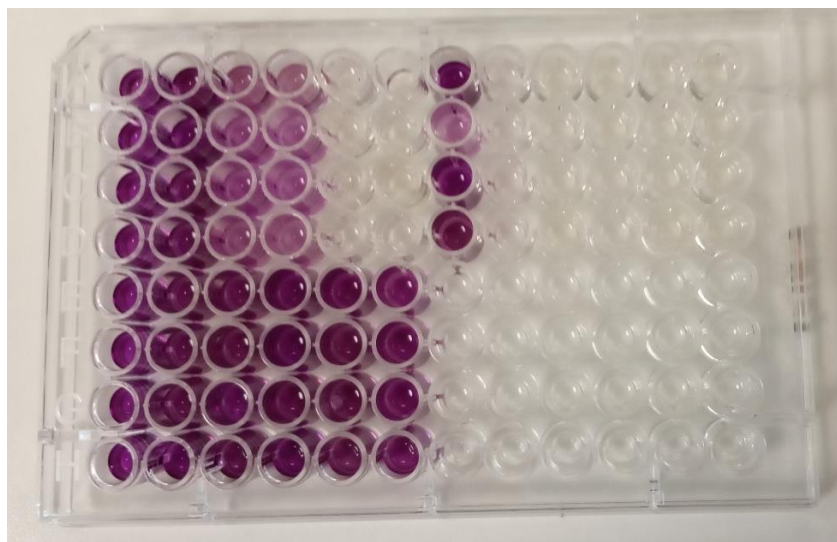


Figura 2.1.3.24: Placa multi-well después de realizar el ensayo de Reducción del MTT.

Los estudios de citotoxicidad se llevaron a cabo en tres líneas celulares tumorales humanas A-549 (carcinoma de pulmón), HeLa (cáncer cérvico uterino) y Jurkat (leucemia). Además, para comprobar la selectividad de estos derivados se realizó un estudio de citotoxicidad con células sanas, para ello se extrajeron los linfocitos T de la sangre de pacientes sanos. En la figura 2.1.3.25 se muestran fotografías de las células estudiadas.

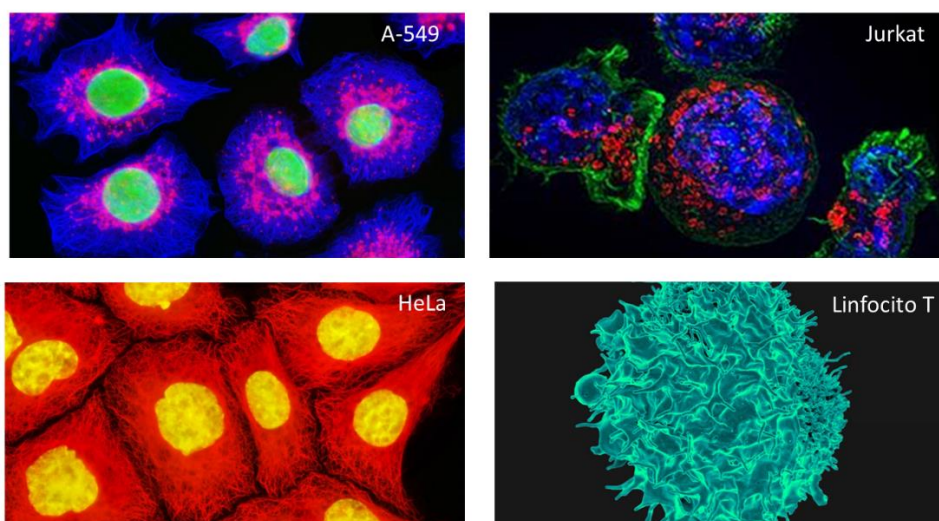


Figura 2.1.3.25: Fotos de las células estudiadas. Arriba izquierda A-549, abajo izquierda HeLa (<http://www.microscopyu.com>), Arriba derecha Jurkat, abajo derecha linfocito T sano (<http://www.eurekalert.org/multimedia>).

En la parte experimental se describen con detalle los pasos previos al ensayo MTT, como el medio de cultivo y la preparación de las células en placas *multi-well*.

Previamente se cultivan las células correspondientes en la placa *multi-well* de 96 pocillos y, posteriormente, se añaden los complejos de estudio en las diferentes concentraciones. Para poder determinar la viabilidad celular, además de añadir las diferentes concentraciones de los complejos de estudio, es necesario un control donde la viabilidad celular es del 100%, ya que no se añade ningún compuesto, solo células, medio de cultivo y DMSO al 0.5% (máxima concentración) para tener en cuenta el posible efecto que pueda tener el DMSO. También, es necesario un blanco donde solo se añade medio de cultivo.

En cada placa *multi-well* se distinguen tres regiones (ver figura 2.1.3 26):

- Control (8 pocillos, 1ª columna, coloreada en verde): Se adiciona 100 μL de una disolución de medio de cultivo con DMSO al 1% sobre 100 μL de células en medio de cultivo. El volumen final en cada pocillo es de 200 μL y la concentración final de DMSO 0.5%.
- Blanco (8 pocillos 12ª columna, coloreada en amarillo): 200 μL de medio de cultivo.
- Complejos a distintas concentraciones (80 pocillos): Se adicionan 100 μL del complejo de estudio a distintas concentraciones (0.2, 5, 10, 25, 50 μM) sobre 100 μL de células en medio de cultivo. El volumen final en cada pocillo es de 200 μL y la concentración final del complejo de estudio se reduce a la mitad (0.1, 2.5, 5, 12.5, 25 μM). Cada medida se realiza por cuadruplicado. En una placa *multi-well* pueden medirse hasta cuatro complejos distintos como puede observarse en la figura 2.1.3.26.

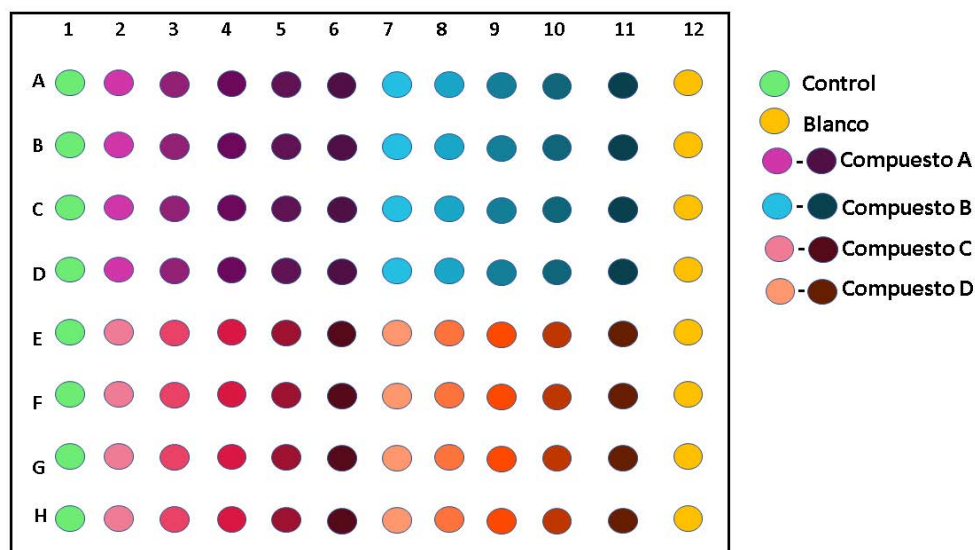


Figura 2.1.3.26: Distribución de la placa *multi-well* donde se distinguen tres zonas: control (células + medio de cultivo +DMSO 0.5%), blanco (medio de cultivo) y compuestos a distintas concentraciones (0.1, 2.5, 5, 12.5 y 25 μ M).

A continuación, se deja incubar la placa en una estufa a 37.5 °C con un 5% de CO₂ durante 24 horas. Transcurridas las 24 horas, se adicionan 10 μ L de una disolución de MTT sobre todos los pocillos y se deja incubar otra vez en la estufa durante 2 horas. Posteriormente, se elimina el medio de cultivo y se disuelven los cristales violetas formados, con 100 μ L de DMSO en cada pocillo. Finalmente, se mide la absorbancia de todos los pocillos en un lector multiplacas a una longitud de onda de 550 nm (máximo de absorción de formazán en torno a 550 nm). Se obtienen diferentes valores de absorbancia, los valores de Abs dados por el control se consideran el 100% de viabilidad celular. El % de viabilidad celular (V.C.%) se calcula de la siguiente forma:

$$V.C.\% = \frac{Abs(Concentración X) - Abs(Blanco)}{Abs(Control)} \times 100$$

Donde V.C.% es el porcentaje de viabilidad celular, Abs (concentración X) es la absorbancia a diferentes concentraciones de complejo y Abs (control) es la absorbancia del control donde se supone una viabilidad celular del 100%.

La representación de los porcentajes de viabilidad celular frente a las distintas concentraciones de compuesto permite obtener una gráfica dosis/respuesta. A través de dicha grafica es posible calcular el valor de IC₅₀ por interpolación. El IC₅₀ es la cantidad

de fármaco necesaria para reducir a la mitad la población celular, es decir reducir al 50% la viabilidad celular. El IC_{50} es el parámetro habitual con el que suele indicarse la citotoxicidad de un compuesto y cuanto menor sea este parámetro menor concentración de fármaco se necesita para reducir a la mitad la población de células cancerígenas y por lo tanto más potente y citotóxico es el complejo.

Como ejemplo del método de cálculo se muestra la determinación del IC_{50} para el complejo $[Ag_2(PMe_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})](BF_4)_2$ (**28**) para la línea celular HeLa. En la tabla 2.1.3.1 se muestran las concentraciones estudiadas y el valor de absorbancia medido a 550 nm para cada concentración que se traduce en viabilidad celular. Estos datos pueden ajustarse a una curva a partir de la cual se obtiene el valor de IC_{50} (figura 2.1.3.27). En todos los casos se han realizado las medidas de citotoxicidad por triplicado.

Tabla 2.1.3.1: Viabilidad celular para el compuesto **28** en HeLa

[C] μM	Abs (550 nm)	Desviación Estandar	% Viabilidad Celular
0	1.199	0.121	100
0.1	1.094	0.083	91
2.5	0.882	0.136	74
5	0.304	0.039	25
12.5	0.232	0.037	19
25	0.200	0.035	17

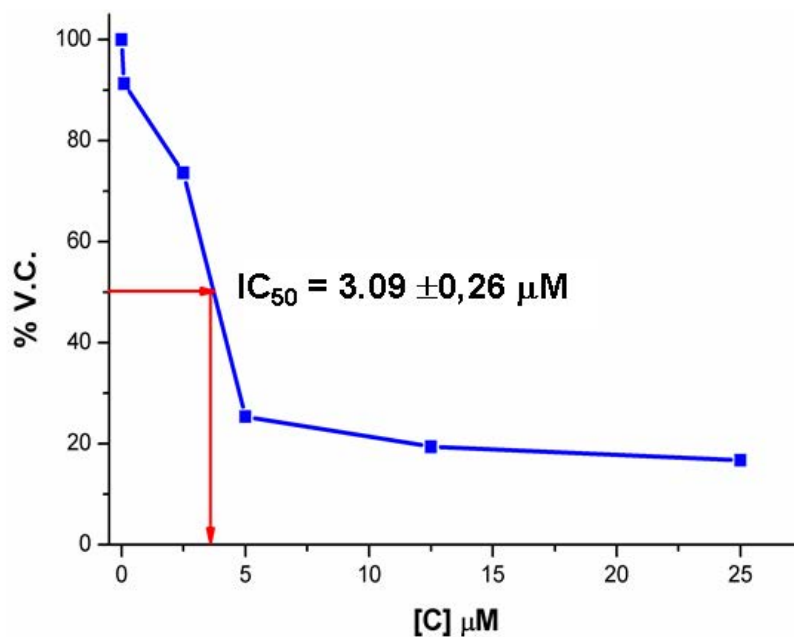


Figura 2.1.3.27: Gráfica dosis respuesta. Representación de los valores de % V. C. frente a concentración para el complejo **28**, e interpolación en la gráfica para la obtención del IC_{50} .

En la tabla 2.1.32 se muestran los resultados obtenidos para los complejos estudiados en las tres líneas tumorales y para las células sanas. Así como, los valores de IC_{50} para cisplatino en las tres líneas tumorales.

Tabla 2.1.3.2: Valores de IC_{50} para los compuestos estudiados. * [143]

IC_{50}	A-549	HeLa	Jurkat	Linfocitos T	
Cisplatino	114 (24h)	10.5 (48 h)*	10.8 (24 h)		
18	1.39±0.84	3.24±0.98	2,09±0.40	8.46±0.57	
- 19	1.22±.88	2.95±0.21	2.31±0.39	6.94±0.17	
20	1.54±0.75	3.02±0.54	2,16±0.12	7.5±0.70	
21	2.05±0.47	0.76± 0.18	0,49±0,03	0,67±0,03	
PPh₃	22	2.33±0.07	0.98±0.31	0.30±0,06	0.39±0.09
23	2.05±0.13	0.85±0.32	0.71±0.09	0.56±0.03	
24	1.80±0.31	0.67±0.06	0,50±0,09	0.52±0,24	
25	0.93±0.18	2.77±0.30	1.74±0,48	8,02±2,9	
PMe₃	26	0.87±0.29	2.90±0.14	2.59±0.37	8,05±1,8
27	0.72± 0.26	2.70±0.38	1.07±0.13	10,89±2,37	
28	>25	3.09±0.26	>25	>25	

Como puede observarse, en la tabla los valores de IC_{50} de los complejos de plata sintetizados son mucho menores que los observados para cisplatino en las tres líneas tumorales, por lo que la citotoxicidad que presentan los derivados de plata es mucho mayor que la que presenta el cisplatino.

Si observamos los resultados obtenidos en los ensayos de citotoxicidad podemos encontrar las siguientes generalidades para las líneas celulares estudiadas:

- 1 El cambio de sustituyente en el ligando terpiridina apenas produce cambios en la citotoxicidad del complejo.
- 2 La presencia o ausencia de ligandos auxiliares de tipo fosfina afecta de manera considerable a la citotoxicidad, así como el tipo de fosfina utilizado.
- 3 El uso del ligando 4'-X-terpy ($X = H, CH_3O, Cl$) o tetra-2-piridinilpirazina produce cambios en los valores de IC_{50} dependiendo del tipo de ligando auxiliar.

En la figura 2.1.3.28 se muestran los resultados de IC_{50} representados en un gráfico de barras para facilitar la visualización de los resultados obtenidos en una sola figura.

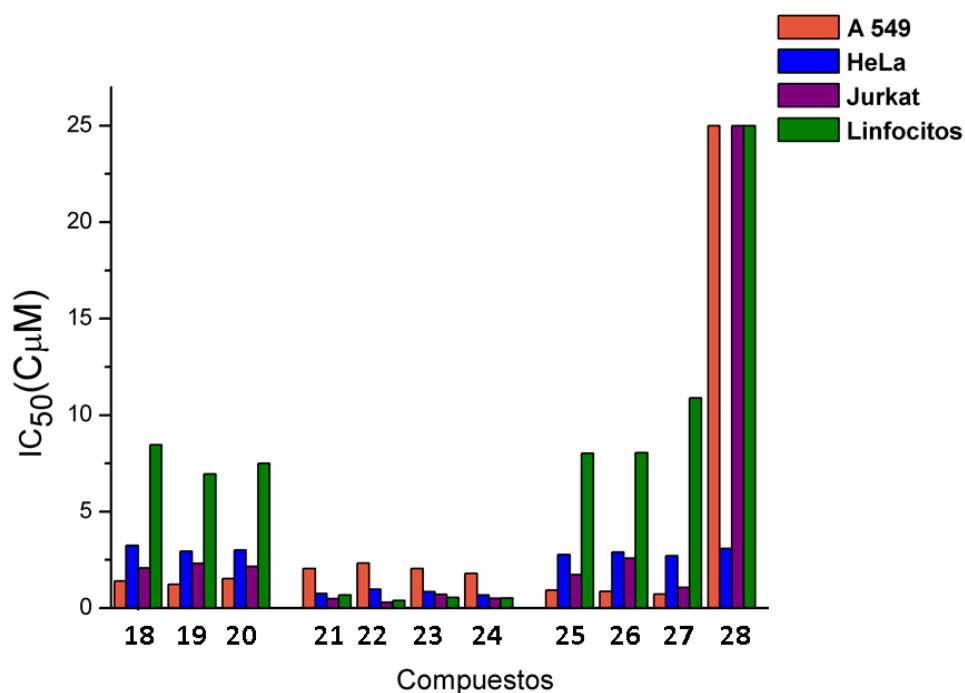


Figura 2.1.3.28: Gráfico de los valores IC_{50} para los compuestos 18–28.

Si agrupamos los compuestos por el tipo de ligando auxiliar se puede observar cómo, para el caso de los compuestos **18–20** (sin ligando auxiliar) la línea celular más sensible es A-549 (carcinoma de pulmón). En las líneas celulares HeLa (cáncer cérvico uterino) y Jurkat (leucemia) los compuestos muestran unos valores muy parecidos de IC_{50} entre ellas y ligeramente superiores a los observados en A-549. Lo más interesante en este caso es que los compuestos muestran cierta selectividad hacia las células sanas (linfocitos T) siendo necesaria una concentración casi 4 veces mayor para reducir la viabilidad celular al 50% si la comparamos con la obtenida para Jurkat, ambas líneas celulares son linfocitos T en un caso tumorales y en el otro sanas.

Para el caso donde el ligando auxiliar utilizado es PPh_3 (**21–24**) se observa que son los compuestos más citotóxicos y que la línea celular A-549 es la menos afectada, aunque los valores de IC_{50} son muy similares en todos los casos. En este sentido, los compuestos no son nada selectivos. El uso de del ligando 4'-X-terpy ($X = H, CH_3O, Cl$) o tetra-2-piridinilpirazina no produce apenas cambios en los resultados obtenidos.

Si observamos los resultados para los compuestos **25–28** (ligando auxiliar PMe_3) lo que más llama la atención es la diferencia entre el uso del ligando 4'-X-terpy y el ligando tetra-2-piridinilpirazina. Para el caso de los complejos **25–27** (4'-X-terpy) la línea celular más sensible es A-549, las líneas celulares HeLa y Jurkat presentan resultados muy similares entre ellas y ligeramente superiores a los obtenidos para A-549. Se observa cierta selectividad para células sanas, como ocurría en los compuestos **18–20**, siendo necesaria una concentración casi 10 veces superior para reducir a la mitad la viabilidad celular si comparamos los resultados obtenidos para Jurkat y linfocitos T sanos. Hay que destacar estos resultados, puesto que se ha conseguido sintetizar un grupo de compuestos que muestran una selectividad considerable frente a células sanas.

En cambio, si nos fijamos en los resultados obtenidos para el complejo **28** vemos que es completamente selectivo para HeLa con un valor de $IC_{50} = 3.09 \pm 0.26 \mu M$. En cambio, para el caso de A-549 a una concentración de $25 \mu M$ apenas inhibe la proliferación celular en un 40% y en el caso de Jurkat a esa misma concentración inhibe solo el 10% al igual que sucede para los linfocitos T sanos a $25 \mu M$ inhibe solo el 10% de la proliferación. En la figura 2.1.3.29 se muestra la gráfica dosis respuesta del compuesto **28** para las cuatro líneas celulares (3 cancerígenas y 1 sana).

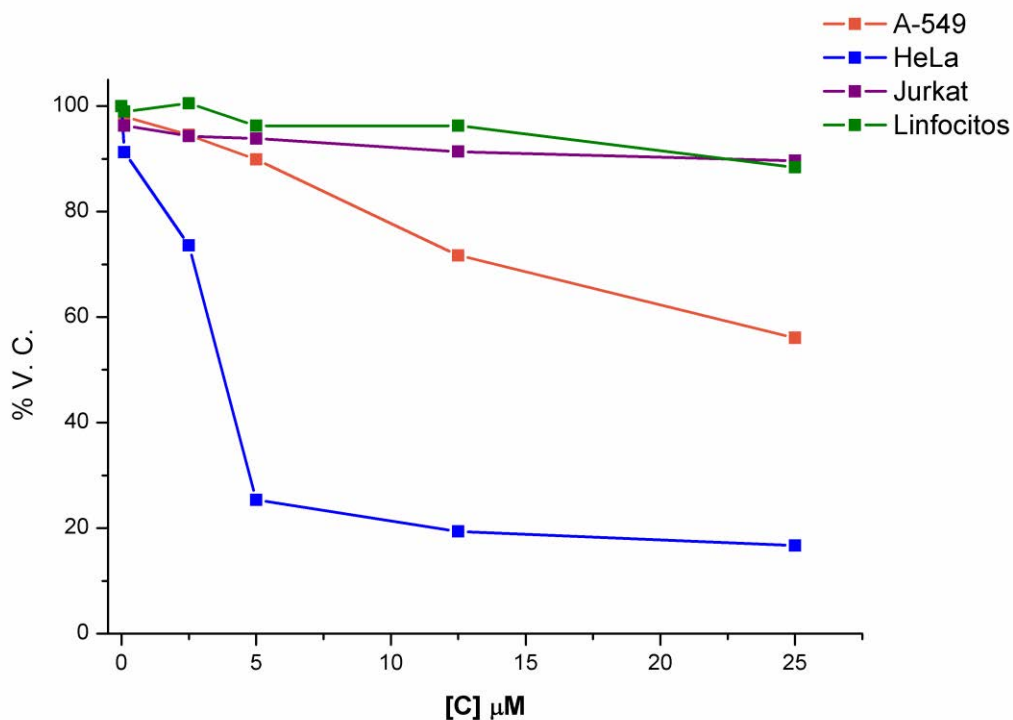


Figura 2.1.3.29: Gráfica dosis respuesta para el complejo **28** en las diferentes líneas celulares.

Estos resultados son muy prometedores, ya que al presentar selectividad frente a una línea tumoral en concreto aumenta las probabilidades de que sea un candidato excelente para el tratamiento contra el cáncer. Incrementando la posibilidad de que genere menos efectos secundarios. Además, frente a la línea celular HeLa ha resultado tener una elevada citotoxicidad, ya que como se ha comentado presenta un $\text{IC}_{50} = 3.09 \pm 0.26 \mu\text{M}$.

Para evaluar mejor la selectividad que presentan frente a células sanas se ha calculado el índice de selectividad (IS), para ello, se divide el $\text{IC}_{50\text{linfocitos}}$ entre $\text{IC}_{50\text{Jurkat}}$, si se obtiene un valor > 1 indica que los complejos son más citotóxicos frente a células tumorales, y por lo tanto que presentan selectividad frente a células sanas. Además, cuanto mayor sea el número, mayor será la selectividad que presenta el complejo de estudio. En la tabla 2.1.3.3 se muestran los resultados obtenidos para los complejos **18–27**.

Tabla 2.1.3.3: Cálculo índice de selectividad (IS).

	Complejo	IC ₅₀ linfocitos	IC ₅₀ Jurkat	IS
-	18	8.46±0.57	2,09±0.40	4.0
	19	6.94±0.17	2.31±0.39	3.0
	20	7.5±0.70	2,16±0.12	3.5
PPh ₃	21	0,67±0,03	0,49±0,03	1.4
	22	0.39±0.09	0.30±0,06	1.3
	23	0.56±0.03	0.71±0.09	0.8
	24	0.52±0,24	0,50±0,09	1.0
PMe ₃	25	8.02±2,9	1.74±0,48	4.6
	26	8.05±1,8	2.59±0.37	3.1
	27	10.89±2,37	1.07±0.13	10.2

Código de colores: Rojo nada selectivo, azul cierta selectividad, verde bastante selectivo.

Como puede observarse en la tabla 2.1.3.3 los complejos que contienen PPh₃ como ligando auxiliar (**21–24**) no presentan selectividad frente a celular sanas obteniéndose valores de IS alrededor de 1 (marcados en rojo) lo que nos indica que presentan la misma citotoxicidad frente a células tumorales y sanas. En cambio, para los compuestos en los que no se utiliza ligando auxiliar (**18–20**) se obtienen valores de IS en el intervalo de 3 a 4 (marcados en azul) poniendo de manifiesto que presentan cierta selectividad frente a células sanas. En los casos donde se emplea PMe₃ (**25–27**) se obtienen los complejos más selectivos llegando incluso en el caso del compuesto **27** a obtener un valor de IS = 10.2.

Como ya se ha comentado anteriormente el complejo **28** es completamente selectivo para HeLa con un valor de IS > 8,1 respecto al resto de líneas celulares tanto tumorales como sanas.

Por todo lo comentado anteriormente, se han obtenido resultados muy prometedores donde se pueden distinguir diferentes comportamientos. Siendo muy importantes las diferencias observadas según el tipo de ligando auxiliar utilizado. La presencia de PPh₃ favorece una mayor citotoxicidad, pero nada de selectividad en cambio el uso de PMe₃ o la ausencia de este tipo de ligando genera mayor selectividad.

Estudio de interacción con ADN.

Como se ha comentado en la introducción general, una de las dianas biológicas más importantes en el diseño de nuevos agentes anticancerígenos es el ADN. El estudio de cómo interactúan los complejos con el ADN viene promovido por el interés en intentar conocer los mecanismos de acción de los nuevos derivados sintetizados. Los complejos que interactúan con la molécula de ADN pueden hacerlo a través de diversos mecanismos covalente y no covalente. Las interacciones covalentes consisten en la formación de un enlace entre ambas moléculas. Este modo de enlace es irreversible e inhibe los procesos de replicación del ADN. El complejo puede unirse al ADN por dos o más puntos que pueden darse dentro de la misma hebra o entre dos hebras distintas.

Las interacciones no covalentes son procesos reversibles y se consideran menos citotóxicas que la interacción covalente. Estas interacciones inducen cambios conformacionales en la molécula de ADN. Dentro de este tipo de interacciones se distinguen tres modos de coordinación 1) intercalación, 2) interacción con el surco, y 3) efectos electrónicos externos^[144].

- 1) Intercalación: Supone la inserción total o parcial de un compuesto entre dos pares de bases consecutivos de la doble hélice de ADN. Los complejos que dan este tipo de interacción suelen contener ligandos aromáticos planos y multicíclicos. Además la unión esta favorecida si el ligando contiene heteroátomos debido a la inducción de carácter polar, que facilita la entrada en la doble hélice. Las interacciones que se generan son de tipo $\pi-\pi$ entre los anillos del ligando y los pares de bases nitrogenadas de la molécula de ADN. Este tipo de interacción modifica en gran medida la estructura del polinucleótido, puesto que la intercalación de la molécula supone la separación de los pares de bases contiguos, lo que produce un alargamiento de la hélice en su eje longitudinal, así como una disminución del ángulo de rotación de la hélice^[145]. Las constantes de enlace para este modo de interacción suelen encontrarse en el rango de 10^4-10^6 M^{-1} ^[146, 147].

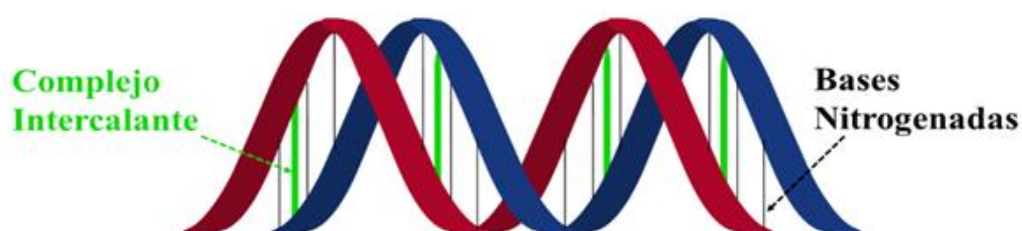


Figura 2.1.3.30: Interacción ADN–Complejo por intercalación.

- 2) Interacción con el surco: En este caso, el complejo interactúa con el ADN colocándose en uno de los surcos (mayor o menor), se unen mediante interacciones electrostáticas con los grupos fosfato y/o interacciones de van der Waals y enlaces de hidrogeno con las bases nitrogenadas. Los complejos que son capaces de interactuar con el surco suelen tener anillos aromáticos junto con átomos que les proporcionen facilidad de torsión para facilitar la entrada al surco^[148]. La secuencia de bases en el surco mayor y menor es diferente por lo que los complejos que se unen al surco ofrecen una interacción selectiva característica^[149]. Debido a la gran superficie de contacto entre el ligando y el polinucleótido en este tipo de interacción se favorece un gran número de interacciones, lo que se traduce en una mayor afinidad y, por tanto, en mayores constantes de enlace que para el resto de uniones. Así, las constantes de equilibrio se encuentran dentro en un amplio rango entre 10^6 M^{-1} y 10^9 M^{-1} ^[150–155].

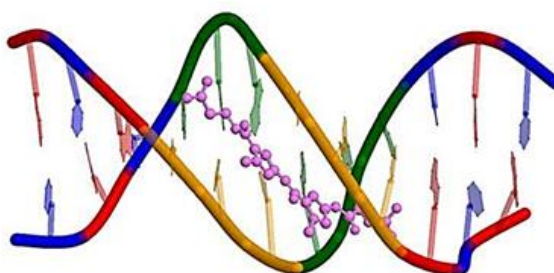


Figura 2.1.3.31: Interacción ADN–Complejo con el surco.

- 3) Efectos electrónicos externos: Es una interacción de tipo electrostática entre el esqueleto del ADN cargado negativamente y un compuesto generalmente catiónico. Suelen interactuar con el grupo fosfato que se encuentra en la parte exterior de la doble hélice. Es muy poco específica y el resto de las interacciones no covalentes pueden coexistir con ella^[156, 157].

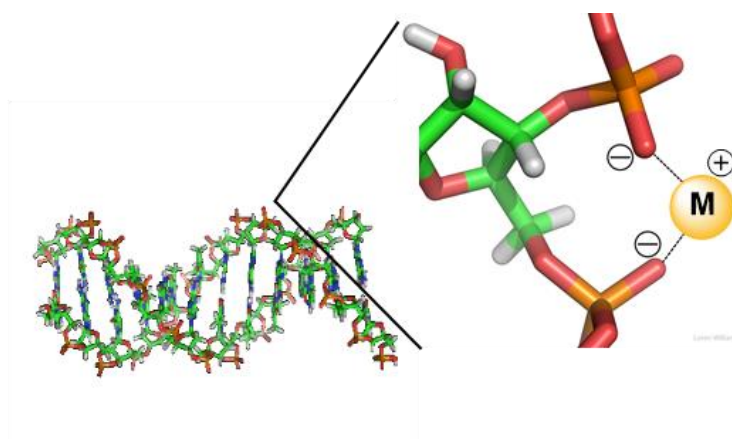


Figura 2.1.3.32: Interacciones electrostáticas ADN–Complejo.

Los distintos tipos de interacciones entre los complejos y el ADN se pueden caracterizar mediante diversas técnicas experimentales y entre ellas destacan los estudios espectroscópicos por UV–vis, ya que, tan solo observando las variaciones que se producen en los espectros de absorción de los compuestos estudiados al añadir cantidades fijas de una disolución de ADN, se puede averiguar si los complejos estudiados interaccionan con el ADN y de qué modo. Podemos decir, que existe interacción del complejo con el ADN si se observan efectos de hipocromismo/hipercromismo y/o batocromismo. Además, mediante este estudio también se puede obtener la constante de interacción, lo que permite tener una idea de la fortaleza de la interacción complejo–ADN.

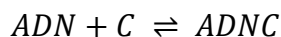
Los estudios de interacción con ADN se han llevado a cabo para los compuestos **18**, **21**, **24**, **25** y **28** se han elegido estos compuestos dado que son una muestra representativa de los diferentes complejos de plata que se han sintetizado. Ya que, las mayores diferencias en los resultados obtenidos del análisis de citotoxicidad se observan entre estos derivados.

Para llevar a cabo el estudio de interacción con ADN se ha procedido de la siguiente manera; en primer lugar, se prepara una disolución de ADN de timo de ternera en tampón Tris–HCl pH = 7.4 a una concentración de 1mg/ml. Para conocer la concentración de la disolución preparada en mol/L se utiliza la espectroscopia de UV–vis. En una cubeta de cuarzo se añaden 1950 mL de buffer y 50mL de la disolución de ADN y se registra el espectro de absorción. Es posible calcular la concentración de ADN en la disolución usando la ley de Lambert–Beer. $A = \varepsilon \cdot c \cdot l$, y teniendo en cuenta el factor de dilución se obtiene la siguiente ecuación: $c_{ADN} = \frac{A_{\lambda 260}}{6600 M^{-1}} \cdot \frac{2000 \mu L}{50 \mu L} \varepsilon = 6600 M^{-1}$ a $\lambda = 260$ nm en tampón Tris–HCl.

También, es importante comprobar el ratio ADN/proteínas presente en la muestra, para ello se calcula la relación $A_{\lambda 260}/A_{\lambda 280}$ el valor obtenido tiene que encontrarse dentro del rango de 1.8–1.9, lo que implica que el ADN se encuentra lo suficientemente libre de proteínas, ya que la absorbancia máxima de proteínas se encuentra a λ 280 nm^[158].

Una vez conocida la concentración de ADN ya se puede proceder al estudio de interacción ADN-complejo. Para ello, se añade en una cubeta de cuarzo el tampón y el complejo disuelto en DMSO (concentración final del complejo 20 μ M), a la cubeta de referencia se añade el tampón y la misma cantidad de DMSO y se registra el espectro de emisión del complejo de estudio. Posteriormente, se procede a adicionar alícuotas fijas de una disolución de ADN de concentración conocida a ambas celdas (muestra y blanco), observándose si el espectro sufre alguna variación en la forma y/o en la intensidad de las bandas debido a la presencia de ADN.

Para el cálculo de la constante de equilibrio se considera la siguiente reacción entre el ADN y el complejo de estudio C^[159].



Por lo que, teniendo en cuenta la siguiente ecuación se puede determinar el valor de K_b :

$$\frac{[DNA]}{(\epsilon_a - \epsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)}$$

Donde: $\epsilon_a = A_{\text{observada}}/[\text{Complejo}]$; ϵ_f = absortividad molar del complejo libre; ϵ_b = absortividad molar del complejo enlazado; K_b = constante de equilibrio. Representando $[ADN]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ frente a $[ADN]$ se obtiene una recta donde el valor de K_b es igual a pendiente/ordenada en el origen. En la figura 2.1.3.33 se muestran los espectros de UV-vis obtenidos al añadir cantidades crecientes de ADN a las disoluciones de los complejos.

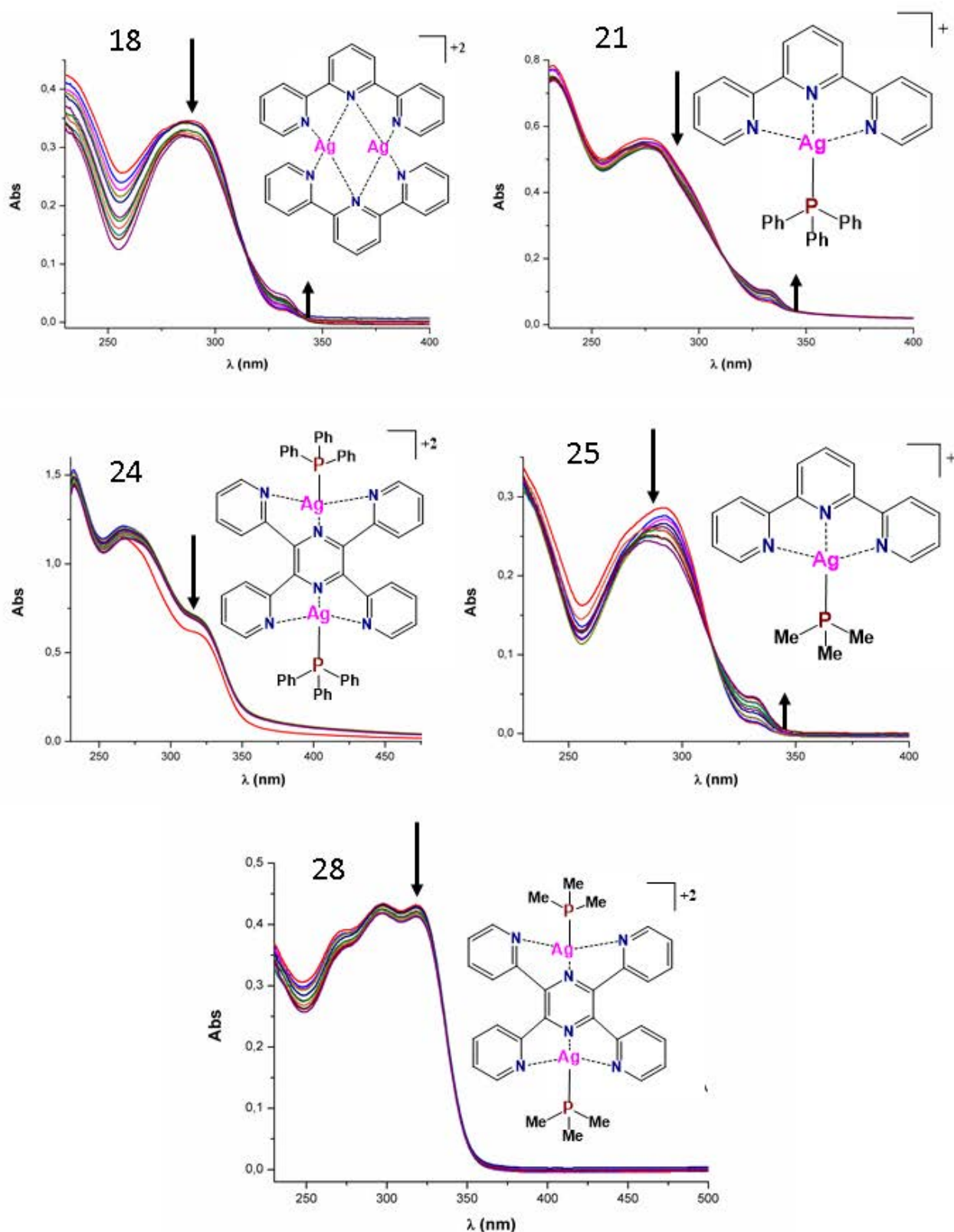


Figura 2.1.3.33: Espectros UV-vis de los complejos 18, 21, 24, 25 y 28 en presencia de cantidades crecientes de ADN. Las flechas indican si la absorbancia del complejo aumenta o disminuye al realizar adiciones de ADN de 10 μ L (0-100 μ L).

Los efectos de hipocromismo e hipercromismo están relacionados con rasgos estructurales de la doble hélice del ADN. El hipercromismo está relacionado con roturas de la estructura secundaria del ADN y el hipocromismo se relaciona con el modo de enlace del complejo y el ADN mediante efectos de intercalación, que pueden estabilizar la doble hélice. Un desplazamiento hacia el rojo (efecto batocrómico) también indica estabilización de la doble hélice del ADN^[160, 161].

Si el modo de interacción del complejo con el ADN es el de intercalación, probablemente a través de interacciones débiles entre el ligando y los pares de bases del ADN, la combinación de los electrones π del compuesto junto con los electrones π de las bases nitrogenadas del ADN produce una disminución energética de la transición electrónica $\pi-\pi^*$ y aparece el batocromismo. Por otro lado, el orbital π de los pares de bases del ADN está parcialmente ocupado por lo que decrece la posibilidad de la transición y tiene lugar el hipocromismo. En general, cuando la interacción con el ADN es por intercalación ésta viene acompañada por la presencia de los dos procesos, hipocromismo y batocromismo. Aunque, no siempre se observa un desplazamiento hacia el rojo muy acusado^[162].

En cambio, cuando se observan efectos hipercrómicos esto suele estar relacionado con la desnaturalización de la doble hélice del ADN. Los enlaces de hidrogeno entre las bases del ADN limitan la resonancia de los anillos aromáticos y por consiguiente la absorbancia. Cuando se desnaturaliza la estructura secundaria del ADN se rompen las interacciones entre los pares de bases lo que se traduce en un aumento de la absorbancia. El hipercromismo suele estar relacionado con la presencia de cationes que interaccionan de manera externa por medio de interacciones electrostáticas con el grupo fosfato desenrollando parcialmente la estructura del ADN^[163, 164].

Si nos fijamos en los espectros de absorción y en los datos que se recogen en la tabla 2.1.3.3 se observan dos tipos de comportamiento según el ligando utilizado terpiridina o tetra-2-piridinilpirazina.

Tabla 2.1.3.3: Valores de la constante de equilibrio K_b , desplazamiento al rojo y puntos isobésticos para los complejos estudiados.

Complejo	λ_{estudio} (nm)	Batocro- mismo (nm)	K_b	Punto Isobéstico (nm)	λ_{estudio} (nm)	K_b (M^{-1})
18	290	2	-	313	335	-
21	277	3	5.34×10^4	313	335	8.05×10^3
24	265	2	2.98×10^5	-	-	-
25	290	2	5.08×10^4	313	335	3.50×10^3
28	320	2	2.54×10^4	-	-	-

Para los complejos **18**, **21** y **25** (ligando terpiridina) se observan dos regiones distintas. En la zona más energética se observa una disminución de la intensidad de la banda al aumentar la concentración de ADN (hipocromismo) y un ligero desplazamiento (2–3 nm) hacia el rojo en todos los casos. Lo que podría estar indicando que el tipo de interacción entre los complejos estudiados y el ADN es por intercalación. Pero a su vez, en la región menos energética del espectro se observa la aparición y aumento de la intensidad de la banda a 335 nm, lo que podría estar indicando la generación de nuevas especies por interacciones electrostáticas entre el complejo catiónico y los grupos fosfato aniónicos presentes en la parte exterior de la doble hélice. Además, debido a estos cambios se puede observar un punto isobéstico a 313 nm lo que nos indica la existencia de un equilibrio entre dos especies el complejo libre y el complejo enlazado al ADN. En relación al cálculo de la constante de equilibrio, para el caso del compuesto **18** no ha sido posible determinarla, puesto que la respuesta no es lineal y, por lo tanto, no se ha podido calcular la constante. Para el caso de los compuestos **21** y **25** sí se han podido determinar las constantes de equilibrio para los distintos tipos de interacciones. En el caso donde se observa hipocromismo, el valor de la constante se encuentra en el rango de $10^4 M^{-1}$ para ambos casos, lo que indica una interacción moderada entre los compuestos sintetizados y el ADN. Además, se encuentra dentro del rango típico que se suele obtener para complejos intercalantes 10^4 – 10^6 [146, 147]. En cambio, la constante calculada en la región de 335 nm en la que se observa hipercromismo es del orden de 10^3 , lo que está de acuerdo con una interacción electrostática débil y poco específica [156, 157].

En el caso de los compuestos **24** y **28** (tetra-2-piridinilpirazina) solo se observa un tipo de interacción. En ambos casos se puede observar como disminuye la intensidad de las bandas para todo el rango de longitudes de onda al aumentar la concentración de ADN,

así como un ligero desplazamiento de 2 nm hacia el rojo. Lo que podría ser indicativo de que los complejos interaccionan con el ADN por medio de la intercalación. Al llevar a cabo el cálculo de la constante de interacción, en este caso sí que se observan diferencias en el uso de los diferentes ligandos auxiliares. Para el complejo **24** donde el ligando auxiliar utilizado es la PPh₃ se obtiene una $K_b = 2.98 \times 10^5$. En cambio, para el complejo **28**, donde el ligando auxiliar es PMe₃, se obtiene un valor de $K_b = 2.54 \times 10^4$ es decir, un orden de magnitud menor en comparación con el caso anterior. Por lo que, al usar como ligando tetra-2-piridinilpirazina se observan diferencias en la fortaleza de la interacción ADN-Complejo en función del tipo de fosfina utilizada, Siendo en el caso de PPh₃ donde se observa mayor interacción, probablemente debido a la presencia de anillos aromáticos en el ligando fosfina.

En este sentido, es posible extraer la conclusión de que tanto el ligando terpiridina como el ligando tetra-2-piridinilpirazina son ligandos intercalantes dadas las características que presentan. Ambos son ligandos aromáticos planos y multicíclicos con presencia de heteroátomos, pero se observan diferencias significativas, ya que en los derivados de plata con terpiridina, además de interaccionar con el ADN por medio de intercalación, también interaccionan por medio de interacciones electrostáticas entre la parte catiónica del complejo y el esqueleto aniónico del ADN, probablemente a través de los grupos fosfato.

Gracias a este estudio se puede concluir que los complejos sintetizados son capaces de interaccionar con el ADN, es decir, esta interacción puede ser uno de los mecanismos de acción de los derivados de plata sintetizados, y que parte de la citotoxicidad que presentan podría venir inducida por esta interacción; no obstante, dada la complejidad de los sistemas biológicos, es muy probable que estos complejos presenten distintas dianas biológicas y que la combinación de los diferentes modos de acción sean los responsables de la actividad citotóxica que presentan dichos derivados.

Sin embargo, parece que existe cierta relación entre los valores de las constantes de interacción ADN-Complejo y los resultados de citotoxicidad (ver figura 2.1.3.34). Así, en el caso del compuesto **21**, donde se observa mayor citotoxicidad que en el compuesto **25** se obtiene una constante de interacción para las interacciones electrostáticas mayor con un valor de 8.05×10^3 (**21**) y para el caso del compuesto **25** esta constante es de 3.50×10^3 . Por lo que, parece que la fortaleza de la interacción ADN-Complejo podría estar relacionada con la citotoxicidad. Esta relación podría extenderse a los complejos **22** y **23** donde también se utiliza PPh₃ como ligando auxiliar y varía el ligando terpiridina

utilizado, ya que muestran una actividad citotóxica muy similar al complejo **21**. De igual manera, el complejo **25** muestra una citotoxicidad muy similar a la de los complejos **26** y **27** donde se emplea PMe_3 como ligando auxiliar y varía el ligando terpiridina.

Para el caso del compuesto **24** donde se observa una elevada citotoxicidad para todas las líneas celulares se obtiene un valor de la constante de equilibrio de intercalación del orden de 10^5 es decir un orden de magnitud mayor que para el complejo **28**, donde se observa que muestra una elevada citotoxicidad para HeLa, pero para el resto de las líneas celulares apenas muestra actividad. Por lo que, en esta ocasión también parece que están relacionadas la fortaleza de la interacción ADN–Complejo con los resultados de citotoxicidad obtenidos, pero es probable que existan más factores involucrados en la citotoxicidad y selectividad que presentan estos derivados.

Complejo	$\lambda(\text{nm})$	$K_b(\text{M}^{-1})$	$\lambda(\text{nm})$	$K_b(\text{M}^{-1})$
18	290	-	335	-
21	277	5.34×10^4	335	8.05×10^3
24	265	2.98×10^5	-	-
25	290	5.08×10^4	335	3.50×10^3
28	320	2.54×10^4	-	-

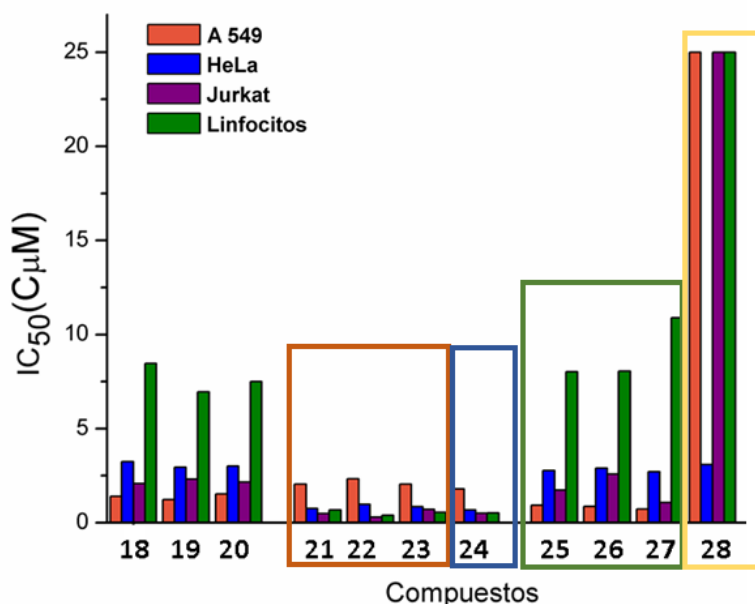


Figura 2.1.3.34: Relación entre las constantes de interacción ADN–Complejo y los resultados de citotoxicidad.

Estudio del mecanismo de muerte celular: citometría de flujo

Existen diversos mecanismos a través de los cuales se produce la muerte celular. Según criterios clásicos, la muerte celular se puede producir mediante mecanismos regulados, como la apoptosis y no regulados, necrosis^[167].

La muerte de las células por necrosis es un proceso violento que va acompañado de una serie de cambios morfológicos que incluye la fragmentación de la membrana plasmática y la salida de los constituyentes celulares al medio extracelular, lo que provoca una potente respuesta inflamatoria.

La muerte celular programada o suicidio es un tipo de muerte celular que se realiza de una forma ordenada. La muerte por apoptosis es más limpia que la necrosis, la membrana plasmática mantiene su integridad englobando a los cuerpos apoptóticos y material celular. No se produce inflamación, ya que las células fagocitarias reconocen, captan y eliminan los cuerpos apoptóticos.

Entender los mecanismos de muerte celular es muy importante. En el cáncer hay una pérdida de balance entre las células en división y la muerte celular y las células que deberían morir no reciben las señales para hacerlo. La erradicación de las células dañadas, para evitar su multiplicación, es la principal estrategia para el tratamiento del cáncer. En las células normales existen varios mecanismos que provocan la muerte celular, pero en estos procesos participan proteínas que frecuentemente se inactivan en las células cancerosas. Así, la progresión de esta enfermedad se basa en la inactivación de las vías de muerte celular^[168].

Por todo ello, es importante conocer el mecanismo a partir del cual los complejos anticancerígenos inducen la muerte celular. Además, es de gran interés la obtención de nuevos fármacos que sean capaces de inducir la muerte celular a través de mecanismos programados como la apoptosis.

Entender los mecanismos de apoptosis es crucial, la apoptosis se puede iniciar por una gran variedad de estímulos intracelulares o extracelulares. Existen dos vías principales la vía intrínseca (o mitocondrial) y la vía extrínseca (o del receptor de muerte)^[169].

La vía extrínseca tiene su origen en la membrana celular, la señal se inicia tras la unión de los correspondientes ligandos de muerte (citoquinas pro-apoptóticas y pro-inflamatorias) a sus respectivos receptores de muerte. De este modo el receptor es capaz

de reclutar proteínas adaptadoras hacia la membrana celular. Las proteínas adaptadoras poseen dominios efectores de muerte capaces de interactuar con algunos miembros de la familia de las caspasas provocando su activación (ver figura 2.1.3.35).

En la vía intrínseca el orgánulo central es la mitocondria y estímulos internos, tales como un daño genético irreparable, la hipoxia, concentraciones extremadamente altas de calcio citosólico y un stress oxidativo severo, inician esta vía, que está regulada por proteínas de la familia Bcl-2. Esto se traduce en una disminución del potencial de membrana mitocondrial y por consiguiente en un aumento de la permeabilidad en la membrana mitocondrial causando la liberación al citoplasma de moléculas apoptóticas como por ejemplo el citocromo c. La liberación del citocromo c es un evento crítico, ya que desencadena la activación de algunos miembros de la familia de las caspasas (ver figura 35).

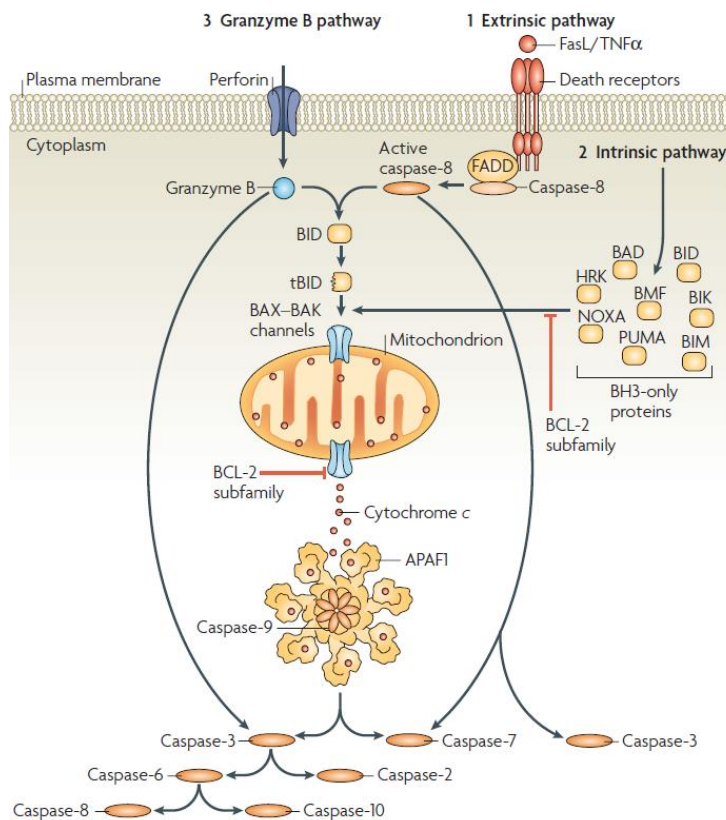


Figura 2.1.3.35: Esquema de la ruta extrínseca y ruta intrínseca en la apoptosis^[169].

Las caspasas son centrales en el mecanismo de la apoptosis, ya que son tanto iniciadoras como ejecutoras del proceso. La proteólisis de muchos de los sustratos de caspasas es la

responsable de los numerosos cambios metabólicos y estructurales que se desencadenan durante el proceso de apoptosis. Esta familia de enzimas actúa sobre un gran número de proteínas tanto citoplásmicas como nucleares^[170].

Las células apoptóticas sufren una serie de cambios morfológicos en la membrana plasmática, como cambios en la distribución de los fosfolípidos y disminución del volumen celular. Finalmente, la célula colapsa produciéndose una escisión en múltiples estructuras denominadas cuerpos apoptóticos. Las células fagocitarias reconocen estos cuerpos apoptóticos a través de sistemas de reconocimiento. Algunos mecanismos de reconocimiento se fundamentan en los cambios que se producen en la distribución de los fosfolípidos en la membrana plasmática. Como, por ejemplo, la externalización de la fosfatidilserina (PS). Esta externalización es reconocida por receptores específicos de los fagocitos, los cuales eliminarán las células en las que se ha externalizado la PS^[171].

Existen diversas técnicas para el estudio de la muerte celular y entre ellas destacan los estudios por citometría de flujo y estudios de microscopia entre otros. Dentro de los análisis bioquímicos, la detección de la apoptosis se fundamenta en la valoración de cambios en la membrana plasmática, la fragmentación del ADN o activación/inhibición de caspasas entre otros^[172].

Como se ha comentado, durante la apoptosis se produce la externalización de fosfatidilserina (PS), este proceso puede ser cuantificado mediante citometría de flujo o microscopia de fluorescencia utilizando anexina-V conjugada con fluorocromos, dado que esta proteína presenta una elevada afinidad por la fosfatidilserina (PS).

La citometría de flujo es una técnica de análisis celular multiparamétrico cuyo fundamento se basa en hacer pasar una suspensión de células por delante de un láser. El impacto de cada célula con el haz de luz produce señales que corresponden a diferentes parámetros de la célula. A través de esta técnica podemos obtener información sobre el tamaño celular relativo (Forward Scatter o FSC, luz dispersada en ángulo cónico), la complejidad de la estructura interna o granularidad relativa de la célula (Side Scatter o SSC, luz dispersada en ángulo recto) y la intensidad relativa de emisión de fluorescencia, existen diferentes canales FL1, FL2, FL3, FL4, etc. y la elección del canal depende del fluorocromo empleado^[173].

En este caso para cuantificar las células apoptóticas se ha empleado anexina-V conjugada con el fluorocromo DY-634 el cual absorbe a 635 nm y emite a 658 nm y para el cual se emplea el canal FL4.

Con el fin de determinar el mecanismo por el cual inducen la muerte celular los complejos sintetizados se han realizado medidas de citometría de flujo. Se han empleado diferentes líneas celulares, Jurkat y Jurkat shBak ambas líneas celulares son linfocitos T (leucemia), pero la línea celular Jurkat shBak presenta resistencia a la apoptosis por vía mitocondrial. Por lo que, si se observa una disminución de la apoptosis al comparar los resultados obtenidos por citometría de flujo entre la línea celular Jurkat y Jurkat shBak será un indicio de que los complejos sintetizados inducen apoptosis a través de la vía intrínseca o mitocondrial^[174-176].

Para llevar a cabo, este estudio se han seleccionado los compuestos $[Ag(PPh_3)(terpy)]BF_4$ (**21**) y $[Ag(PMe_3)(terpy)]BF_4$ (**25**). Se han elegido estos dos compuestos dado que ambos presentan una elevada citotoxicidad frente a la línea celular Jurkat con un valor de IC_{50} de $0.49 \pm 0.03 \mu M$ y $1.74 \pm 0.48 \mu M$, respectivamente. Además, entre estos compuestos existen diferencias significativas respecto a la selectividad que presentan con un índice de selectividad de 1.4 para el compuesto **21** y 4.6 para el complejo **25**. En la figura 2.1.3.36 se muestran los resultados obtenidos. En primer lugar, se realiza un control donde solo se añade medio de cultivo y DMSO y se deja incubando durante 24 horas. Como puede observarse apenas un 12.7 % de las células muestran apoptosis en el caso de la línea celular Jurkat y para el caso de la línea celular Jurkat shBak solo un 2.2% de las células son apoptóticas. Para evaluar el efecto que provocan los derivados de plata sintetizados se han incubado ambas líneas celulares durante 24 horas en presencia de una concentración de $10 \mu M$ de los compuestos **21** y **25** donde como puede observarse el número de células apoptóticas es mucho mayor en la línea celular Jurkat obteniéndose un 64.9 % (**21**) y un 84.9 % (**25**) de células apoptóticas. En cambio, en la línea celular Jurkat shBak (línea celular resistente a la apoptosis por vía mitocondrial) el porcentaje de células que han dado positivo en el marcaje con anexina-V DY-634 se reduce significativamente a un 26.6 % (**21**) y un 46.4 % (**25**), por lo que en el caso de la línea celular Jurkat shBak se ha reducido el número de células apoptóticas en un 38.3 % y 38.5 %, respectivamente (ver figura 2.1.3.36). Estos resultados son indicativos de que el mecanismo por el cual inducen la muerte celular los derivados de Ag(I) sintetizados es a través de un mecanismo regulado, en concreto la apoptosis es inducida a través de la vía intrínseca.

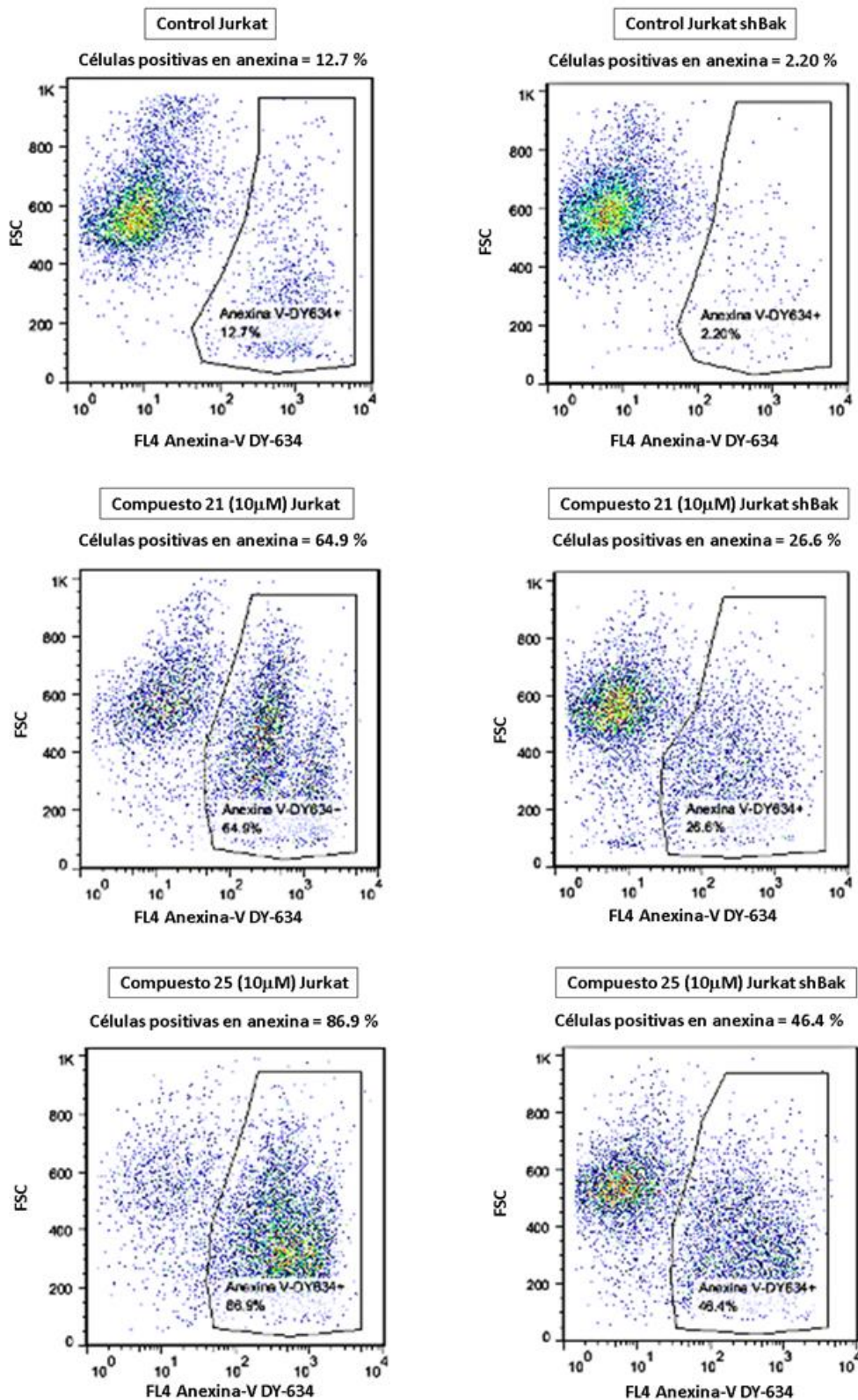


Figura 2.1.3.36: Resultados obtenidos de la citometría de flujo donde se representa el tamaño molecular relativo (FSC) vs intensidad de fluorescencia (FL4 Annexin-V DY-634) para la línea celular Jurkar (dercha) y Jurkat shBak (izquierda)

Para evaluar mejor el efecto que producen los derivados de plata sintetizados respecto al mecanismo de muerte celular. Se llevaron a cabo medidas de citometría de flujo análogas a las anteriores, pero a diferentes concentraciones de los complejos **21** y **25** en las líneas celulares Jurkat y Jurkat shBak, en la figura 2.1.3.37 se muestran los resultados obtenidos.

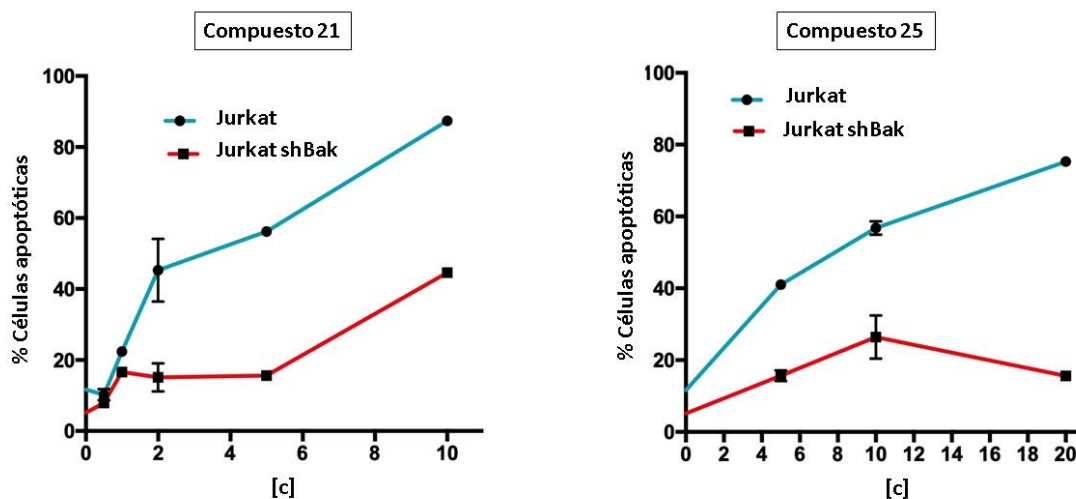


Figura 2.1.3.37: Resultados obtenidos de la citometría de flujo a diferentes concentraciones, donde se representa el % de células apoptóticas frente a la concentración de complejo.

Como puede observarse, ambos complejos muestran una tendencia similar al aumentar la concentración de complejo aumenta el porcentaje de células apoptóticas. Sin embargo, existe una diferencia significativa entre las líneas celulares Jurkat y Jurkat shBak mostrando esta última siempre menor porcentaje de células apoptóticas, lo que confirma los resultados evaluados anteriormente. Ambos complejos provocan mayoritariamente la muerte celular a través de un mecanismo de apoptosis inducido a través de la vía mitocondrial.

Con el objetivo de respaldar los resultados obtenidos, también se han llevado a cabo experimentos de citometría de flujo en presencia y ausencia de un inhibidor de caspasas (z-VAD). Como ya se ha comentado, esta familia de enzimas desempeña un papel importante durante el proceso de apoptosis, por lo que, una disminución de la apoptosis en presencia de este inhibidor será indicativo de que los complejos inducen la muerte programada de la célula a través de un mecanismo de apoptosis mediado por caspasas^[177]. Para ello, se ha empleado la línea celular Jurkat y como en el caso anterior se han incubado

las células durante 24 horas en presencia de una concentración 10 μ M de los compuestos **21** y **25**, en ausencia y presencia del inhibidor de caspasas z-VAD. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 2.1.3.38.

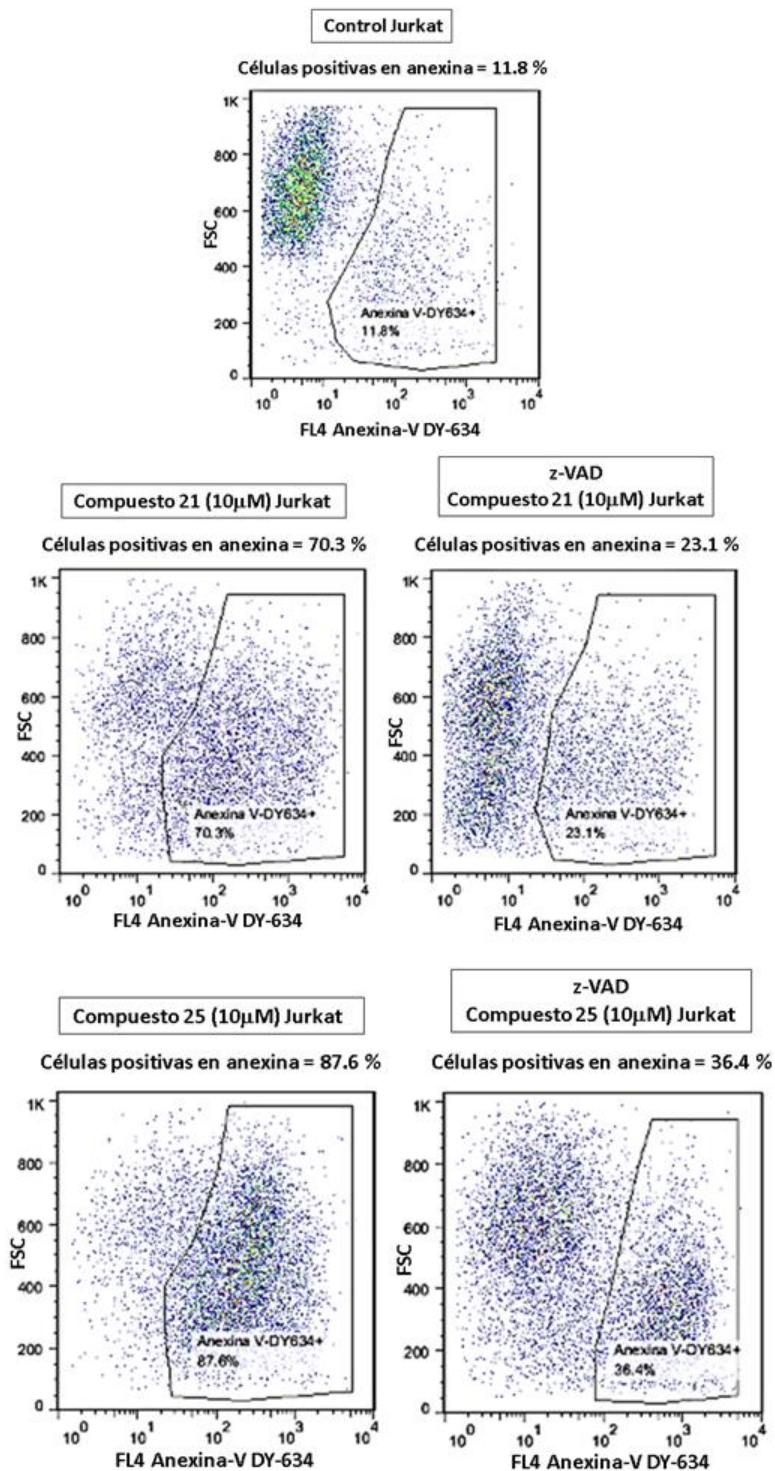


Figura 2.1.3.38: Resultados obtenidos de la citometría de flujo donde se representa el tamaño molecular relativo (FSC) vs intensidad de fluorescencia (FL4 Anexina-V DY-634) en presencia y ausencia de inhibidor de caspasas (z-VAD).

Como puede observarse, se produce una disminución del número de células apoptóticas en presencia del inhibidor de caspasas z-VAD. En el caso del compuesto **21** el porcentaje de células apoptóticas en ausencia de inhibidor es del 70.3 % y en presencia de este el porcentaje se reduce a un 23.1 %. En el complejo **25** se observa un comportamiento similar en ausencia de inhibidor se obtiene un 87.6 % de células apoptóticas y en presencia de este se reduce al 36.4 %. Por lo que, estos resultados respaldan que los derivados sintetizados inducen la muerte celular a través de un mecanismo de apoptosis.

Al igual que en el caso anterior también se llevaron a cabo medidas de citometría de flujo a diferentes concentraciones de los complejos **21** y **25** en presencia y ausencia del inhibidor de caspasas z-VAD. Como puede observarse en la figura 2.1.3.39 al aumentar la concentración aumenta el porcentaje de células apoptóticas, pero como en los casos anteriores en presencia del inhibidor de caspasas el porcentaje de células apoptóticas se reduce significativamente. Confirmando que efectivamente los complejos **21** y **25** inducen la muerte celular a través de un mecanismo regulado como la apoptosis.

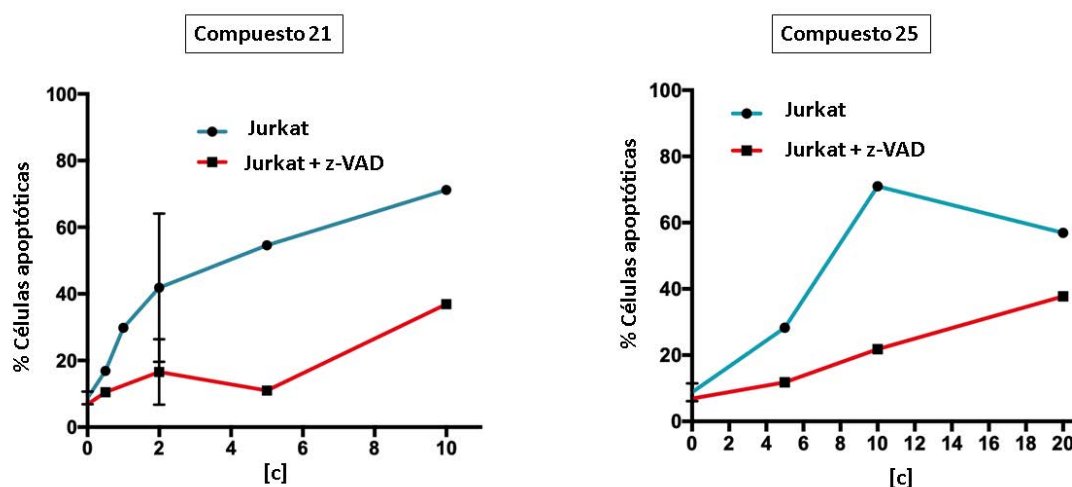


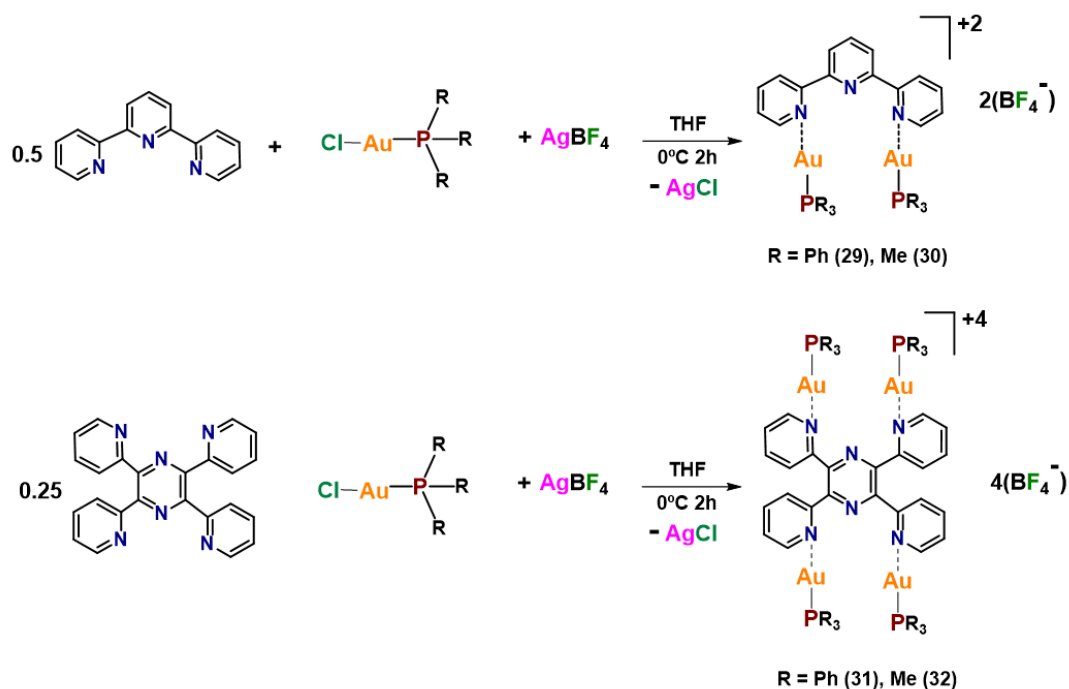
Figura 2.1.3.39: Resultados obtenidos de la citometría de flujo a diferentes concentraciones en presencia y ausencia de inhibidor z-VAD, donde se representa el % de células apoptóticas frente a la concentración de complejo.

Hay que destacar los resultados obtenidos puesto que los complejos analizados inducen una muerte programada a través de la apoptosis y no una muerte por necrosis la cual va acompañada de una fuerte respuesta inflamatoria dado que el contenido de la célula es liberado al medio extracelular.

2.1.4 Complejos de Au(I):

2.1.4. A Síntesis y Caracterización.

Para llevar a cabo, la síntesis de complejos de oro (I) con ligandos N-dadores y ligandos auxiliares de tipo fosfina se prepara una disolución de $[\text{ClAuPR}_3]$ ($\text{R} = \text{Ph}$, Me) en THF anhidro y bajo atmosfera inerte en presencia de un equivalente de sal de plata (AgBF_4) y la proporción molar adecuada el correspondiente ligando N-dador (0.5 equivalentes del ligando terpiridina o 0.25 equivalentes del ligando tetra-2-piridinilpirazina) y se deja reaccionando durante 2 horas (ver esquema 2.1.4.1.). Obteniéndose los complejos **29–32** de estequiometría $[(\text{Au}(\text{PR}_3))_2(\text{terpy})](\text{BF}_4)_2$ ($\text{R} = \text{Ph}$, **29**, $\text{R} = \text{Me}$, **30**) y $[(\text{Au}(\text{PR}_3))_4(\text{tetra-2-piridinilpirazina})](\text{BF}_4)_4$ ($\text{R} = \text{Ph}$, **31**, $\text{R} = \text{Me}$, **32**).



Esquema 2.1.4.1: Esquema de reacción de los complejos **29–32**.

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo ($^3\text{P}\{^1\text{H}\}$) para los compuestos **29–32** en DMSO deuterado.

En el espectro de RMN de protón de los complejos **29–32** se observan las señales típicas de los ligandos presentes en la molécula, tal y como se muestra en la figura 2.1.4.1.

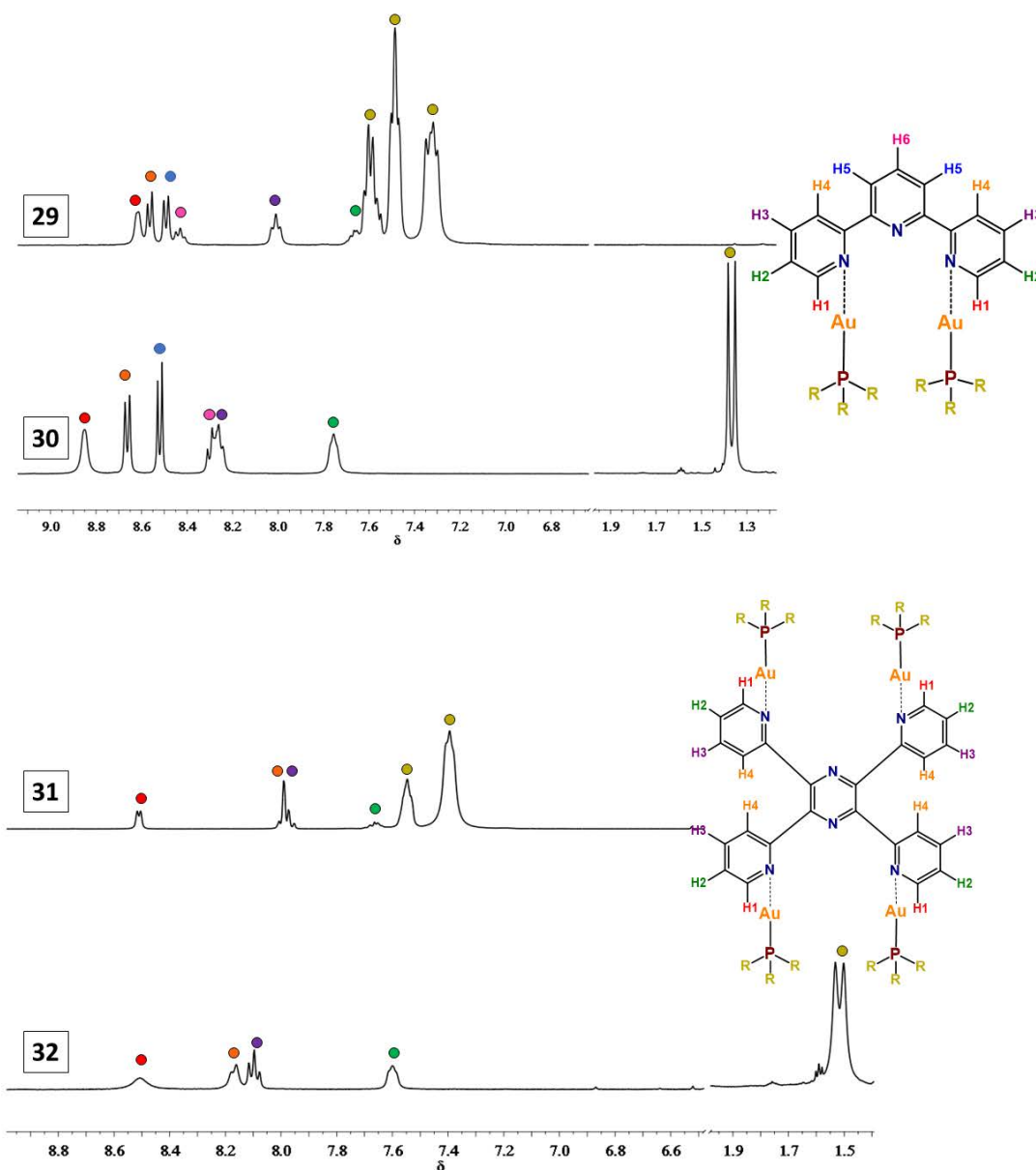


Figura 2.1.4.1: Espectros de ^1H -RMN de los compuestos **29–32**.

En la figura 2.1.4.2 se muestran los espectros de RMN de fósforo ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) en los cuales podemos observar que las señales aparecen en la región típica para este tipo de sistemas^[82],

^{165}J $\delta = 26.97$ ppm (**29**), $\delta = -13.63$ ppm (**30**) $\delta = 27.44$ ppm (**31**) y $\delta = -13.90$ ppm (**32**). Sin embargo, también aparece en mucha menor proporción la señal correspondiente a la especie $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$ ($\text{R} = \text{Ph}, \text{Me}$) en todos los casos. La aparición de la especie $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$ podría ser indicativa de que se está produciendo en disolución un equilibrio entre los complejos de Au(I) con ligandos N-dadores y ligandos auxiliares de tipo fosfina y los compuestos $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$.

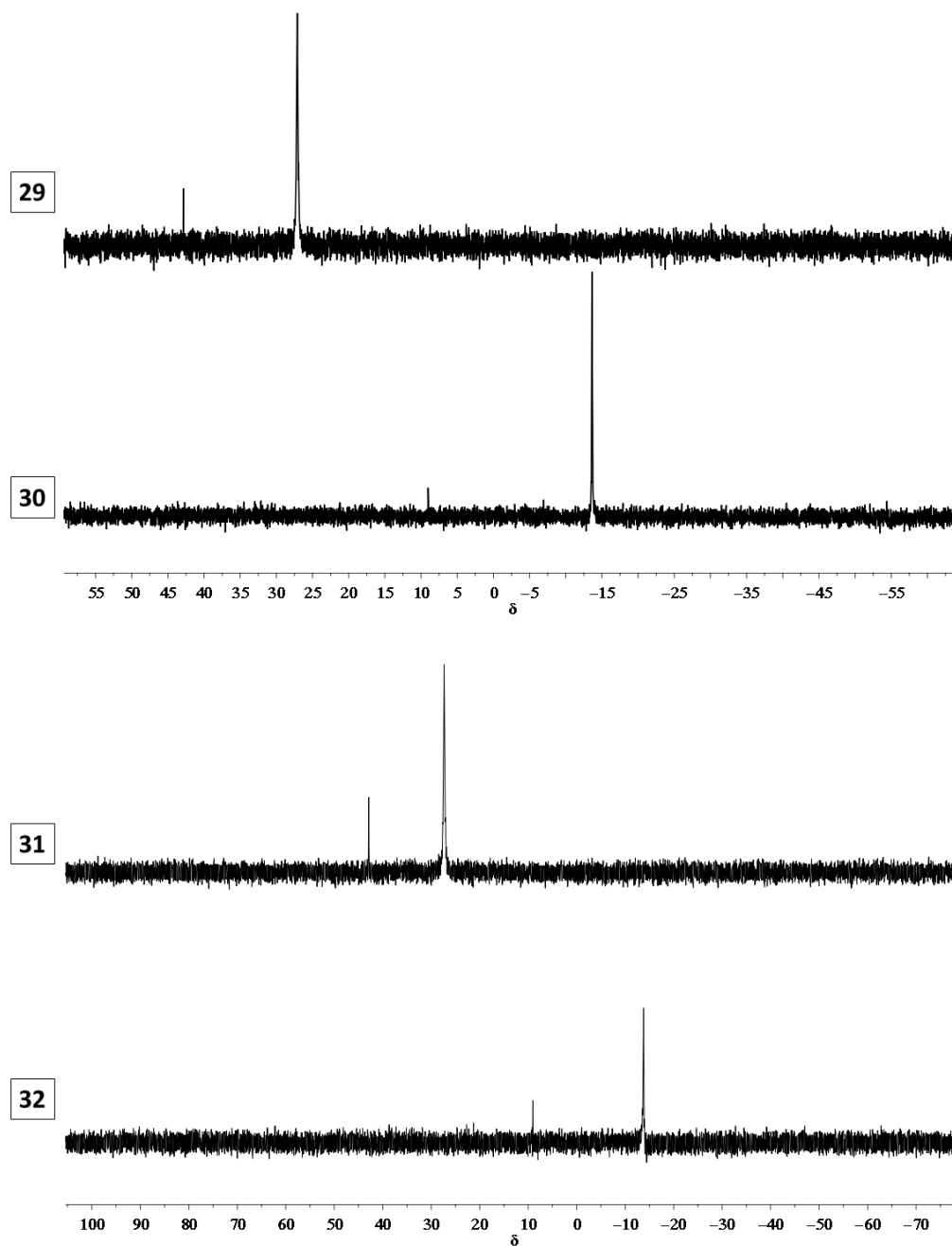


Figura 2.1.4.2: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de los compuestos **29**–**32**.

También, se ha registrado el espectro de RMN de fósforo ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) del complejo **29** a diferentes tiempos ($t = 0, 3$ y 24 horas), para comprobar que efectivamente existe un equilibrio en disolución entre los complejos de Au(I) con ligandos N–dadores y ligandos auxiliares de tipo fosfina y los compuestos $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$, tal como se muestra en la ecuación 2.1.4.1.



Ecuación 2.1.4.1: Equilibrio entre la especie Au(I) con ligandos N–dadores y ligandos auxiliares de tipo fosfina y los compuestos $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$

Como puede observarse en la figura 2.1.4.3 se produce un aumento de la cantidad de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]^+$ con el paso del tiempo. Lo que es indicativo de que efectivamente se está produciendo un desplazamiento hacia la formación de la especie $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$ además la disolución se torna de color morada lo que es indicativo de la formación de Au(0).

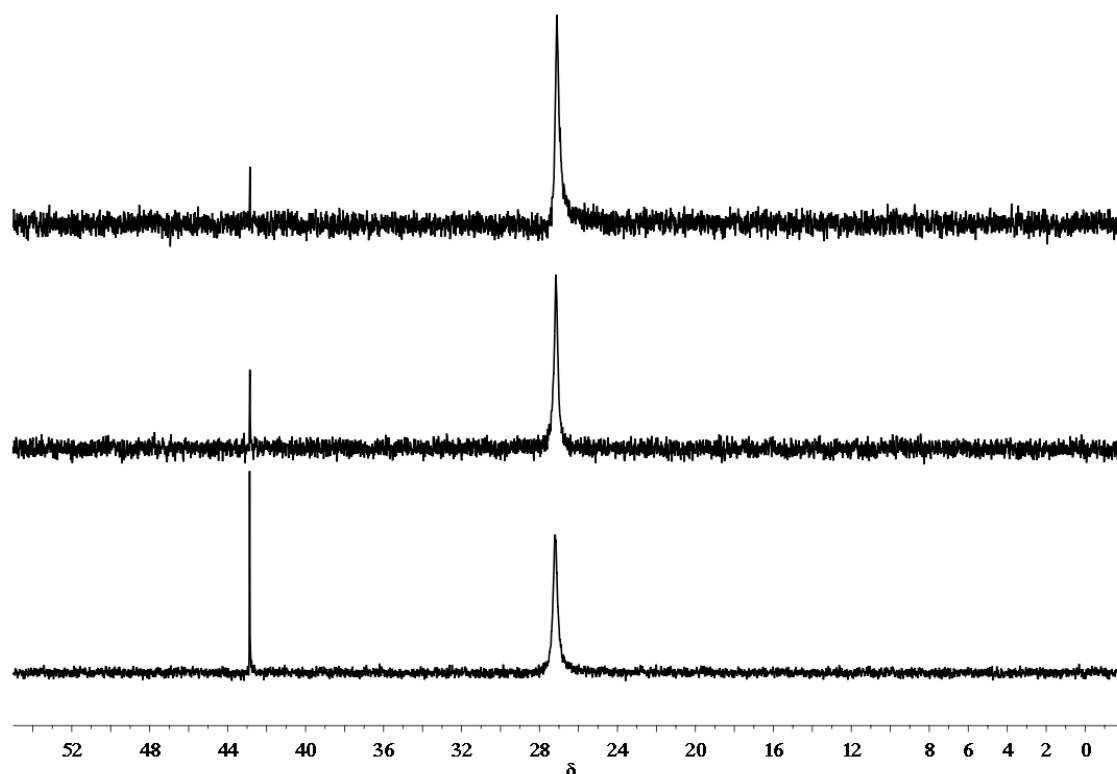


Figura 2.1.4.3: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ –RMN del complejo **29** a $t = 0$ h (arriba), $t = 3$ h (centro) y $t = 24$ h (abajo).

Debido a que los complejos sintetizados evolucionan en disolución de DMSO a la especie $[\text{Au}(\text{PR}_3)_2]^+$ y $\text{Au}(0)$ no parece que sean los candidatos adecuados para llevar a cabo estudios biológicos. No obstante, para comprobar que estos equilibrios también ocurren en disolución acuosa se han llevado a cabo estudios por espectroscopia de absorción UV–vis de igual modo que en el caso de los complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ y $\text{Ag}(\text{I})$. Con esta técnica es posible determinar si a lo largo del tiempo aparecen nuevas especies en disolución. Además, es posible detectar la formación de nanopartículas de oro ya que estas presentan una banda cercana a 540 nm que corresponde al plasmón característico de las nanopartículas de oro^[166].

Para llevar a cabo estos estudios se ha preparado una disolución de los compuestos en PBS/DMSO (DMSO 20%) y se han registrado los espectros de absorción a distintos tiempos, $t = 0$ horas, $t = 1$ hora, $t = 8$ horas y $t = 24$ horas. Además, durante ese tiempo la disolución se ha incubado a 37.5 °C.

En las figuras 2.1.4.4 y 2.1.4.5 se muestran los espectros de absorción para los complejos **29** y **30**, respectivamente. Como puede observarse, en ambos compuestos se produce un aumento de la absorción en la zona más energética del espectro y a 540 nm aparece una banda conforme aumenta el tiempo de incubación. Esta banda corresponde al plasmón característico de las nanopartículas de oro^[166]. Por lo que, estos cambios en los espectros de absorción indican que los compuestos **29** y **30** no permanecen estables en disolución en un medio que simula el entorno biológico (PBS/DMSO(20%)). Además, estos cambios pueden observarse a simple vista, ya que la disolución adquiere un tono morado característico de la presencia de nanopartículas de oro.

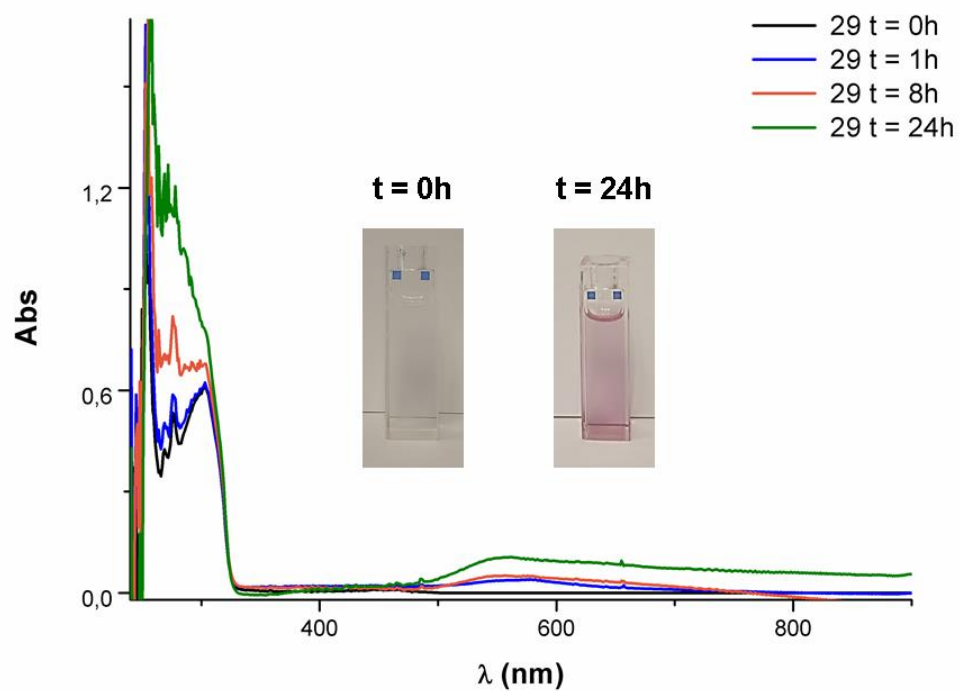


Figura 2.1.4.4: Espectros de absorción UV-vis a $t = 0, 1, 8$ y 24 horas del compuesto **29**.

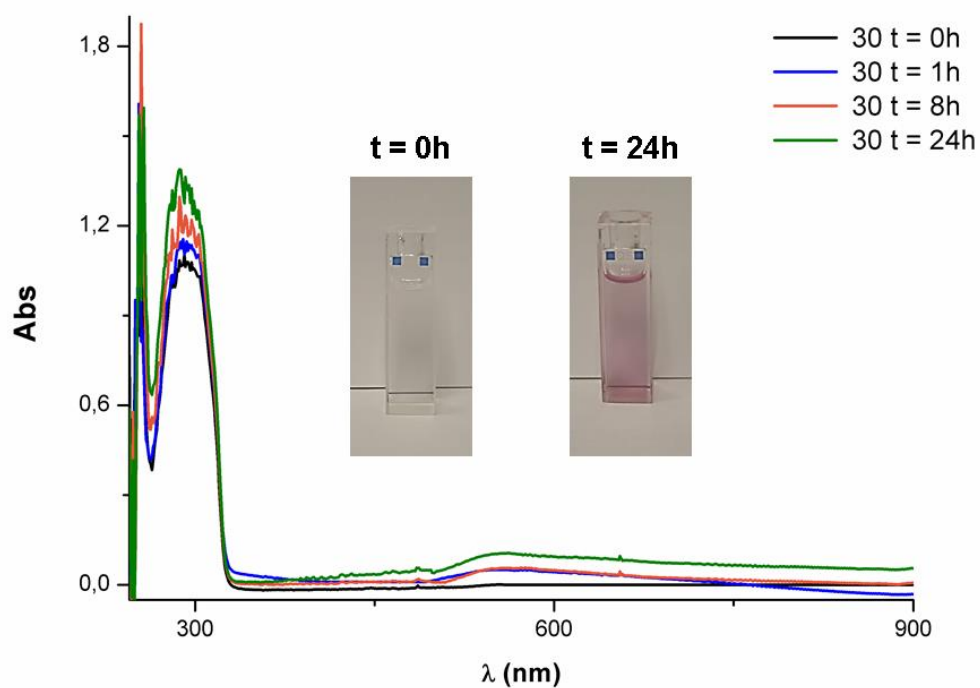


Figura 2.1.4.5: Espectros de absorción UV-vis a $t = 0, 1, 8$ y 24 horas del compuesto **30**.

En el compuesto **31**, también se observan cambios en el espectro de absorción con el paso del tiempo, como se muestra en la figura 2.1.4.6. Como en los casos anteriores aumenta la absorción en la zona más energética del espectro y aparece una banda a 540 nm, que en este caso es muy intensa, esta banda nos indica la presencia de nanopartículas de oro, ya que como se ha indicado anteriormente es característica del plasmón de nanopartículas de oro^[166]. Por lo tanto, el compuesto **31** tampoco permanece estable en un medio biológico simulado. Como sucedía en los compuestos **29** y **30** en este caso, también puede observarse la descomposición del complejo con el paso del tiempo a simple vista, ya que la disolución adquiere un color morado.

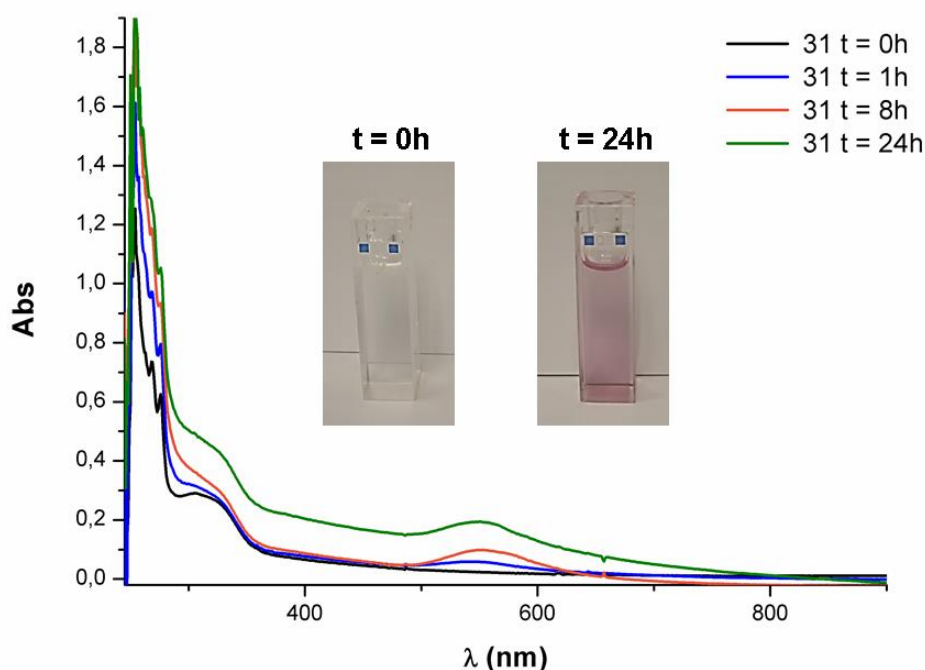


Figura 2.1.4.6: Espectros de absorción UV-vis a $t = 0, 1, 8$ y 24 horas del compuesto **31**.

Para el caso del compuesto **32** (figura 2.1.4.7), a diferencia de los casos anteriores, se observa como con el paso del tiempo disminuye la intensidad de la absorción en la región más energética del espectro. Sin embargo, también aparece el plasmón característico de las nanopartículas de oro a 540 nm, como en los casos anteriores la inestabilidad que presenta el complejo **32** puede observarse a simple vista, adquiriendo la disolución un tono morado característico de la presencia de nanopartículas de oro^[166]. Así que, el compuesto **32** tampoco permanece estable en un entorno que simula el medio biológico.

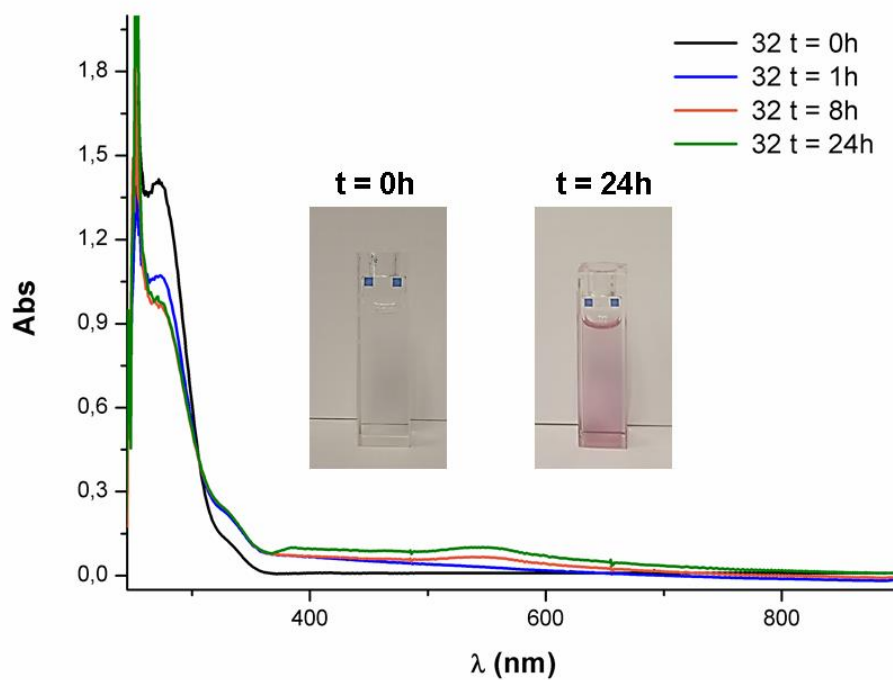


Figura 2.1.4.7: Espectros de absorción UV-vis a t = 0, 1, 8 y 24 horas del compuesto **32**.

Dado que los complejos de oro (I) (**29–32**) no permanecen estables en las condiciones de ensayo no se han llevado a cabo los estudios biológicos para determinar la actividad antitumoral. Ya que, como sucedía con los compuestos de Cu(I), no sería posible determinar cuál o cuáles son las especies responsables de la actividad en el caso de que resultasen ser activos como agentes antitumorales.

CAPÍTULO 2.2

CAPITULO 2.2

2.2.1 Introducción

En las últimas décadas se ha producido un gran desarrollo de la química inorgánica medicinal, ya que la síntesis de complejos metálicos ofrece grandes posibilidades para el diseño de agentes terapéuticos^[72-84]. Los metales del grupo 11 pueden ser muy buenos candidatos para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos, puesto que se conocen sus propiedades biológicas desde hace tiempo^[85-91]; sin embargo, como ya se ha comentado, los complejos formados por Cu(I), Ag(I) y Au(I) con ligandos derivados de terpiridina son relativamente escasos y, si nos centramos en el estudio de las propiedades biológicas de este tipo de derivados su número se reduce significativamente^[40,131-134]. Esto abre un nuevo campo de estudio que resulta muy interesante desde un punto de vista experimental y de sus aplicaciones. En el capítulo anterior, nos centramos en la síntesis de complejos del grupo 11 con ligandos derivados de terpiridina y fosfinas como ligandos auxiliares; sin embargo, los complejos de Cu(I) y Au(I) resultaron no ser estables en disolución el tiempo necesario. Por este motivo, nos planteamos la síntesis de nuevos complejos utilizando como ligando un derivado de terpiridina donde el sustituyente presente sea capaz de coordinarse al ion metálico proporcionando, así, mayor estabilidad a los complejos metálicos.

Es decir, en este capítulo nos centraremos en el estudio de la actividad biológica de una familia de compuestos del grupo 11 con el ligando 4'-diphenylphosphino-terpiridina, donde se añade un grupo fosfina en la posición 4' del ligando terpiridina. Por lo que, se aumenta el número de átomos capaces de coordinarse a un centro metálico, de 3 a 4 (ver figura 2.2.1.1) lo que es posible que se traduzca en un aumento de la estabilidad de los diferentes complejos metálicos.

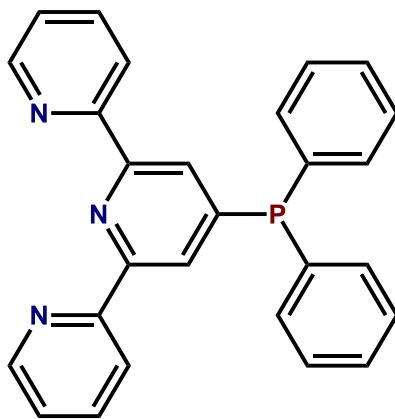


Figura 2.2.1.1: Ligando 4'-PPh₂-terpy.

Teniendo en cuenta la baja afinidad de los centros de Au(I) por los átomos de nitrógeno es muy probable que el oro se coordine al átomo de fósforo obteniéndose, así, complejos que probablemente presenten mayor estabilidad en disolución que los sintetizados en el capítulo 2.1.

En el caso del Cu(I) la estabilidad extra podría venir dada por el aumento de la esfera de coordinación en torno a los centros de cobre lo que es probable que estabilice a los centros de Cu(I) en disolución. Además del uso del ligando 4'-PPh₂-terpiridina también se emplean diferentes ligandos auxiliares, con el fin de aumentar la estabilidad de los compuestos sintetizados, así como la capacidad para interactuar con diferentes biomoléculas. Para el caso de los complejos de Cu(I) y Ag(I) se emplean ligandos auxiliares de tipo fosfina, y para el caso de los derivados de Au(I), además de ligandos fosfina, también se utilizan ligandos cloruro, alquino y tiolatos derivados de nucleobases. En la figura 2.2.1.2 se muestran los diferentes ligandos auxiliares utilizados en este capítulo.

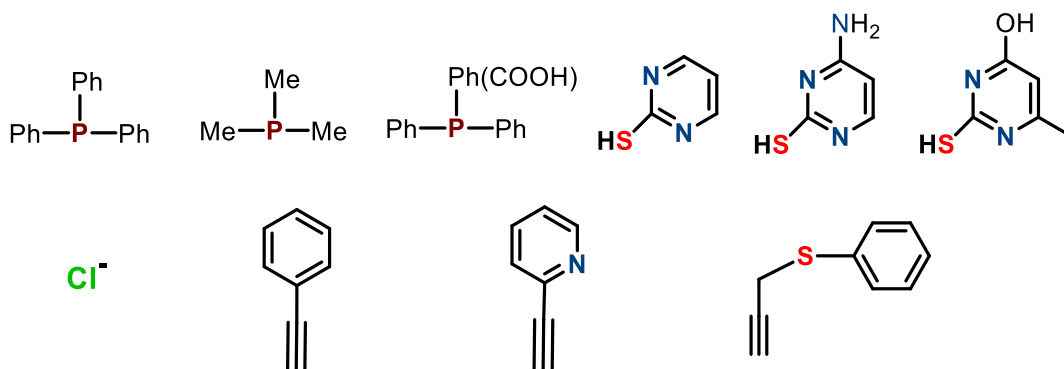
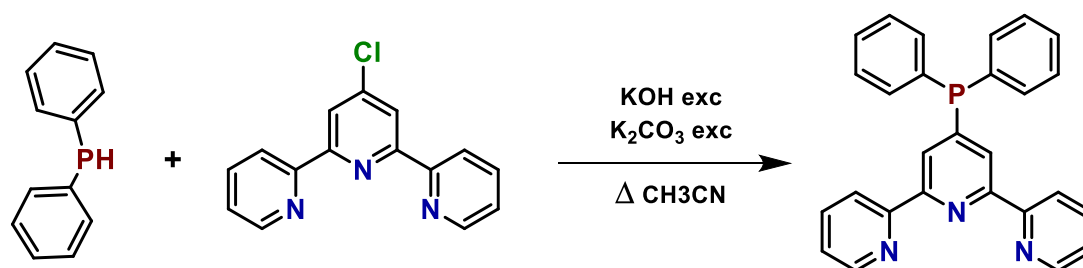


Figura 2.2.1.2: Ligandos auxiliares empleados.

2.2.2 Complejos de Cu(I) y Ag(I)

2.2.2. A Síntesis y Caracterización

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de ligando 4'-PPh₂-terpy. La estrategia sintética se realizó modificando el procedimiento descrito en la síntesis del complejo [Ru(terpy)(4'-PPh₂-terpy)][PF₆]₂, publicado por Constable, Housecroft y colaboradores^[178], donde realizaban la síntesis del ligando 4'-PPh₂-terpy *in situ*. Para ello, se prepara una suspensión en CH₃CN desoxigenado de KOH y K₂CO₃ ambos en exceso y se mantiene en agitación y a reflujo bajo atmósfera inerte durante 1 hora. A continuación, se añade difenilfosfina (PPh₂H). La disolución se torna de color naranja debido a la formación del anión [PPh₂]⁻; tras 1 hora a reflujo se añade un equivalente del ligando 4'-Cl-terpy y se deja reaccionando durante 15 minutos. Durante el transcurso de la reacción la disolución va perdiendo color hasta la obtención de una disolución incolora. Finalmente, se deja reposar y se vierte la reacción sobre agua. Inmediatamente, se observa la aparición de un sólido blanco que se filtra y se lava con abundante agua para eliminar el exceso de KOH y K₂CO₃ obteniéndose el ligando 4'-PPh₂-terpy.



Ecuación 2.2.2.1: Síntesis del ligando 4'-PPh₂-terpy.

Para llevar a cabo la caracterización del ligando 4'-PPh₂-terpy se realizaron los espectros de RMN de protón y de fósforo (³¹P{¹H}) en acetona tal y como se muestra en la figura 2.2.2.1.

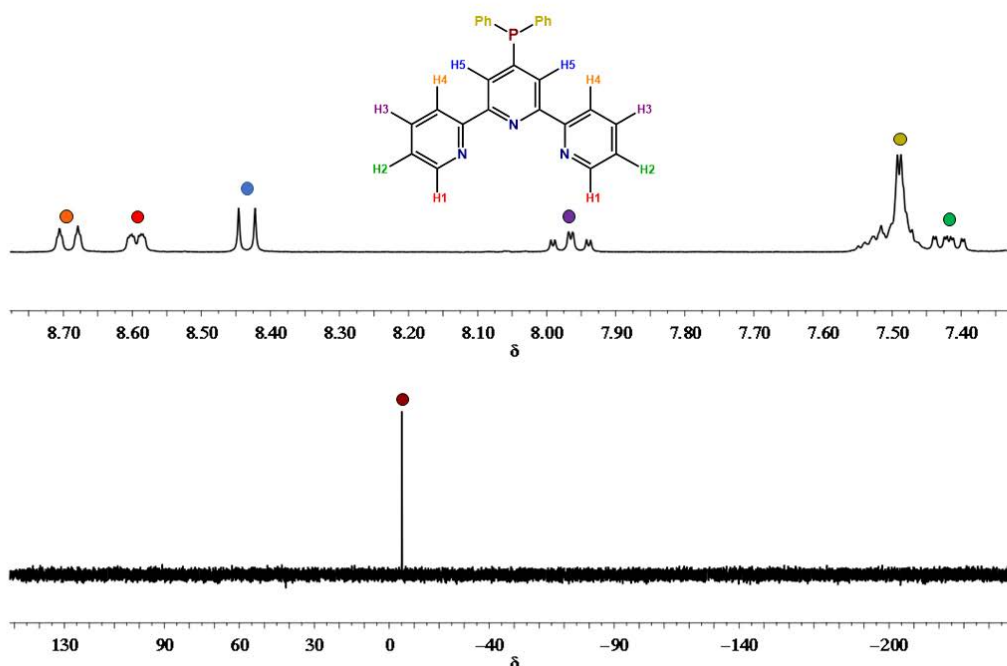


Figura 2.2.2.1: Espectros de RMN de protón (arriba) y de fósforo (abajo) del ligando 4'-PPh₂-terpy en [d₆-(CH₃)₂O].

En el espectro de ¹H-RMN podemos observar las señales típicas del ligando 4'-PPh₂-terpy en la región aromática del espectro apareciendo estas a: $\delta = 8.71$ (m, 2H, H4), $\delta = 8.60$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.45$ (d, 2H, H5, ³J_{P-H} = 7,10 Hz), $\delta = 7.97$ (ddd, 2H, H3, ³J_{H3-H2}~³J_{H3-H4} = 7.73 Hz, ⁴J_{H3-H1} = 1.80 Hz), $\delta = 7.49$ (m, 10H, Ph), $\delta = 7.42$ (ddd, 2H, H2, ³J_{H2-H3} = 7.50 Hz, ³J_{H2-H1} = 4.81 Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1.17 Hz).

En el espectro de ³¹P{¹H}-RMN se observa la señal correspondiente al fósforo a un desplazamiento de -5.10 ppm, desplazamiento típico para este tipo de fosfinas^[179].

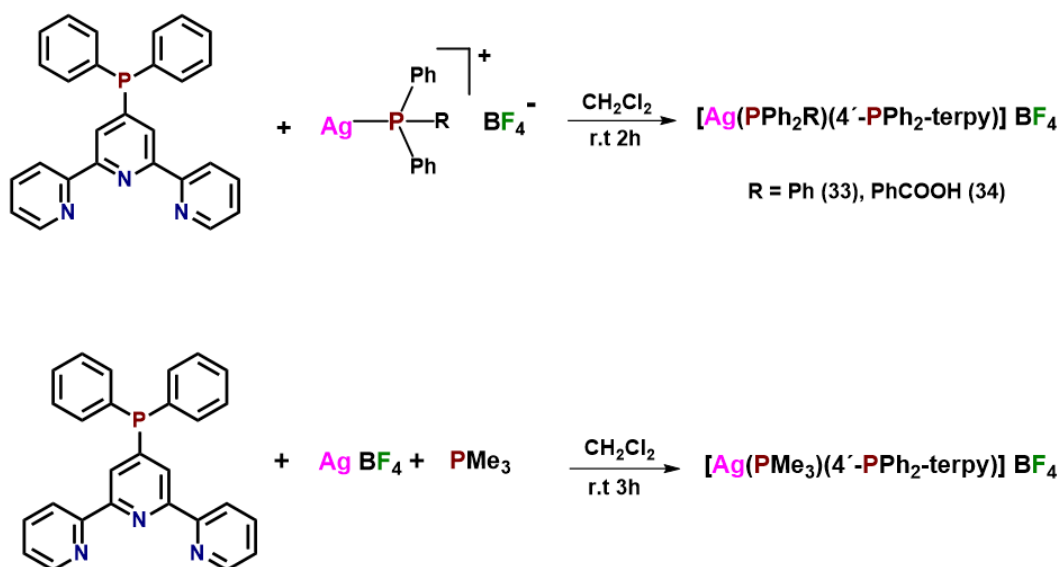
Una vez sintetizado el ligando 4'-PPh₂-terpy se llevó a cabo la síntesis de los diferentes complejos de Ag(I) y Cu(I) tal y como se detalla a continuación.

Para realizar la síntesis de los complejos de Ag(I), en los casos en los que se emplea trifenilfosfina (PPh₃) o ácido 4-(difenilfosfino)benzoico (PPh₂C₆H₄COOH) como ligando auxiliar, se han sintetizado en primer lugar los compuestos [AgPPh₂R]BF₄ (R = Ph, C₆H₄(COOH)).

A una disolución del complejo [AgPPh₂R]BF₄ (R = Ph, C₆H₄(COOH)) en CH₂Cl₂ se le añade el ligando 4'-PPh₂-terpy en cantidad equimolecular, tras dos horas de reacción se reduce a mínimo volumen y se precipita con dietiléter obteniéndose los compuestos de

estequiometría: $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})](\text{BF}_4)$ (**33**) y $[\text{Ag}(\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})(4'\text{-PPh}_2\text{terpy})](\text{BF}_4)$ (**34**), tal como se muestra en el esquema 2.2.2.1 (arriba).

En cambio, para llevar a cabo la síntesis del complejo de Ag(I) con timetilfosfina (PMe_3) como ligando auxiliar no ha sido posible aislar el derivado $[\text{AgPMe}_3]\text{BF}_4$ en las mismas condiciones de síntesis que los precursores $[\text{AgPPh}_2\text{R}]\text{BF}_4$ ($\text{R} = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})$), por lo que la síntesis de éste se ha realizado *in situ* y bajo atmosfera inerte. Para ello, se prepara una disolución de PMe_3 en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado a la que se añade un equivalente de sal de plata (AgBF_4) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade 1 equivalente del ligando $4'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ y, tras dos horas de reacción, se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para precipitar. Así, se obtiene el compuesto de estequiometría: $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]\text{BF}_4$ (**35**) (ver esquema 2.2.2.1 (abajo)).



Esquema 2.2.2.1: Síntesis de los derivados de Ag(I) **33** y **34** (arriba) y del complejo **35** (abajo).

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrías propuestas.

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos presentes en el complejo (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para todos los compuestos de Ag(I) en acetona.

Los espectros de RMN de protón de los complejos **33**–**35** se muestran en la figura 2.2.2.2. En los tres casos se obtienen señales anchas y poco resueltas en la región aromática, por lo que, no ha sido posible asignar a que protón corresponde cada señal, a excepción del protón H1, que se observa a más bajo campo con $\delta = 8.27$ (**33**); 8,43 (**34**); 8.64 (**35**) ppm. Además, en el caso del compuesto **35** se observan los protones pertenecientes al ligando PMe_3 en la región alquílica a 1.48 ppm. Hay que destacar que en el caso del compuesto **34** no se llega a observar la señal correspondiente al protón del grupo ácido.

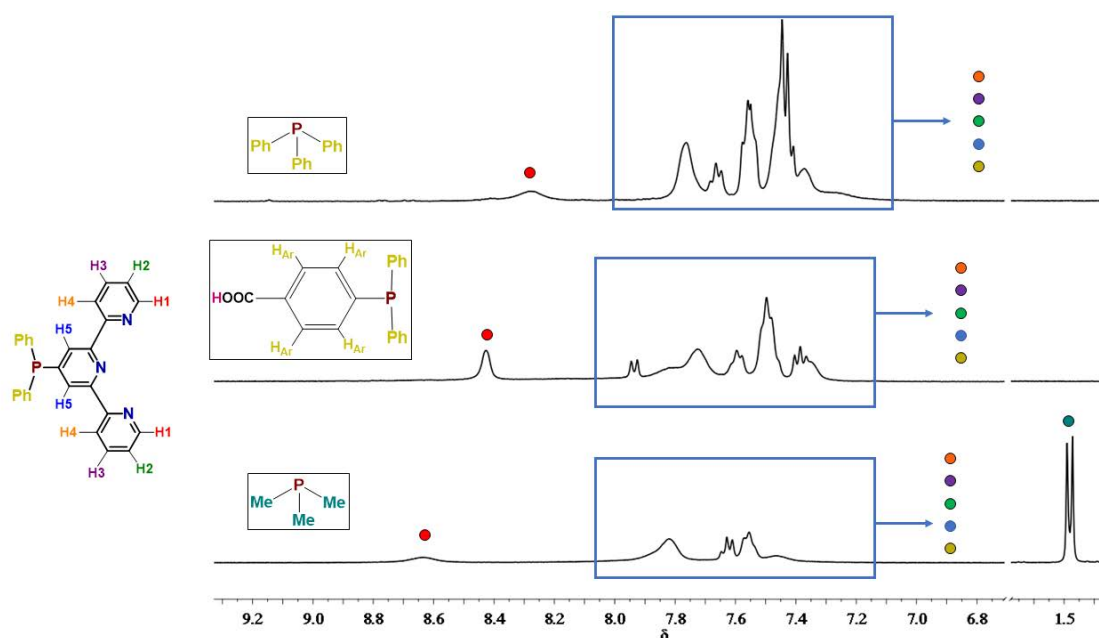


Figura 2.2.2.2: Espectros de RMN de protón de los complejos **33** (arriba), **34** (medio) y **35** (abajo) en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$.

Con el fin, de intentar resolver mejor las señales se han registrado los espectros de RMN de protón de todos los complejos a baja temperatura (210 K) tal y como se muestra en la figura 2.2.2.3. En el espectro correspondiente al compuesto **33** se observa cómo llegan a resolverse mejor las señales llegando incluso a poder calcularse la constante de acoplamiento entre el protón H5 y el fósforo, siendo ésta $J_{\text{H5-P}} = 7.46$ Hz. Por el contrario, en el caso del complejo **34** las señales no llegan a resolverse, si bien a 210 K se consigue ver la señal correspondiente al protón del grupo ácido a $\delta = 12.67$ ppm. El espectro del

compuesto **35** es el que mejor se resuelve al bajar la temperatura: $\delta = 9.01$ (m, 2H, H1), $\delta = 7.99$ (m, 6H, H4 + H3 + H2), $\delta = 7.61$ (m, 10H, Ph), y $\delta = 7.08$ (d, 2H, H5, $J_{H5-P} = 8.06$ Hz).

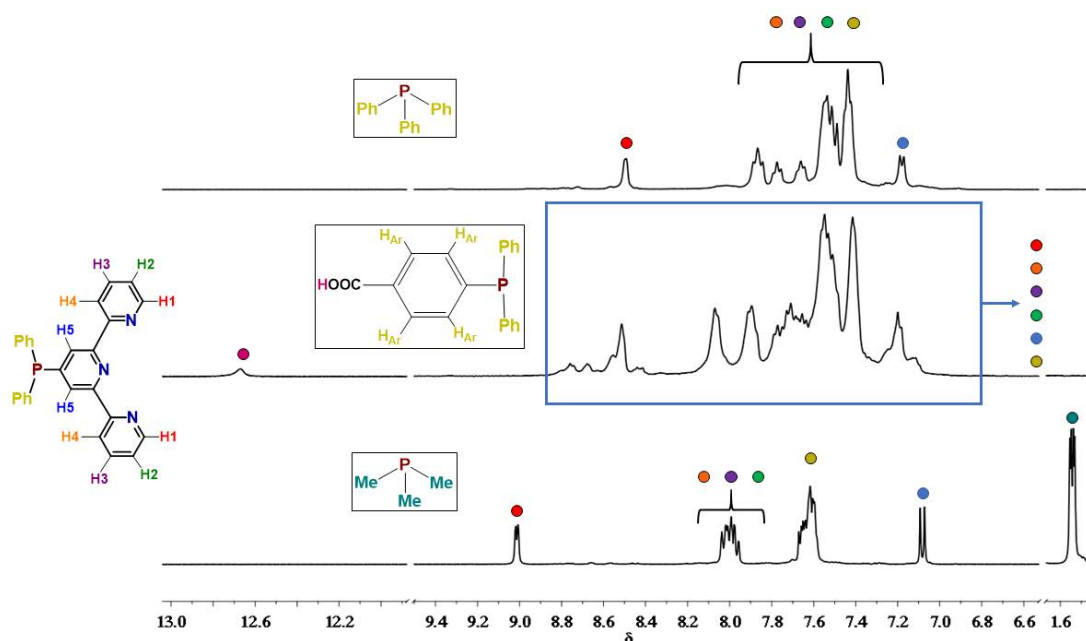


Figura 2.2.2.3: Espectros de ^1H -RMN a 210 K de los derivados **33** (arriba), **34** (medio) **35** (abajo) en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$.

En los espectros de RMN de fósforo se observan señales anchas debido a que los complejos de plata con ligandos fosfina muestran un comportamiento fluxional en disolución (ver figura 2.2.2.3). Estas bandas son indicativas del acoplamiento entre los núcleos de ^{31}P con los centros metálicos de ^{107}Ag y ^{109}Ag . En el caso de los complejos **33** y **34** se obtienen espectros muy parecidos, donde se observan dos señales de fosforo a desplazamientos químicos muy similares. La señal correspondiente a PPh_2 se observa a $\delta = 9.88$ ppm en ambos casos, y las correspondientes a PPh_3 y $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ a $\delta = 12.32$ y 12.58 ppm, respectivamente (ver figura 2.2.2.3); en cambio, en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **35** se observan dos señales anchas a desplazamientos químicos muy diferentes. La señal correspondiente a PPh_2 aparece centrada a 11.33 ppm, y la señal perteneciente a PMe_3 a -36.83 ppm, desplazamiento típico de este tipo de sistemas (ver figura 2.2.2.4, abajo).

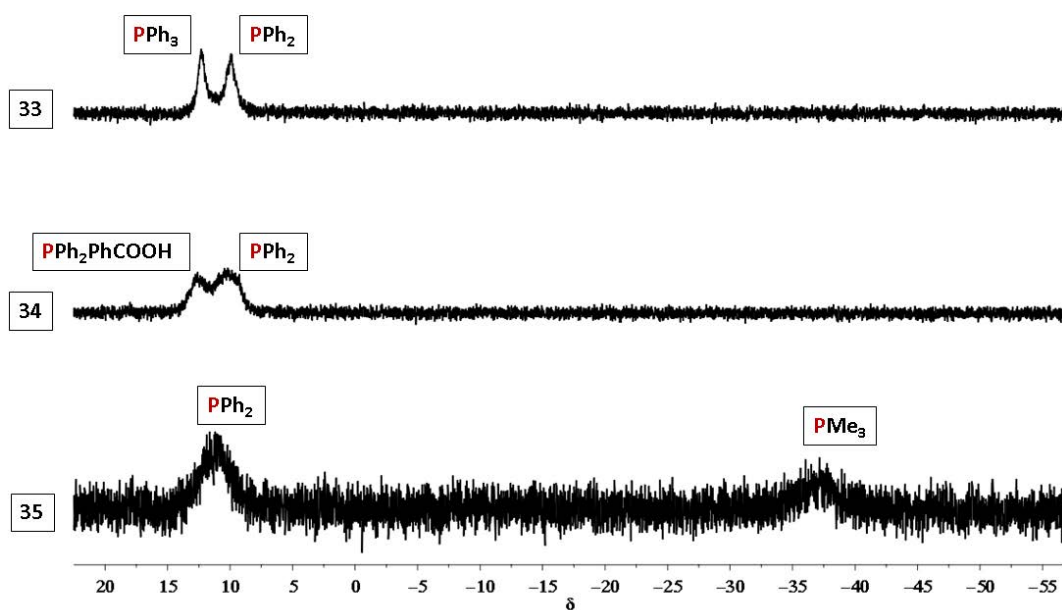


Figura 2.2.2.4: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de los derivados **33**–**35** en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$.

Para poder analizar mejor el comportamiento fluxional en disolución típico de los sistemas Ag–P, también se han registrado los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a baja temperatura (210 K). Como puede observarse en la figura 2.2.2.5 se consiguen resolver las señales, pero se obtienen señales muy complejas debido al acoplamiento $^{107}\text{Ag-P}$ y $^{109}\text{Ag-P}$ y el acoplamiento entre los diferentes átomos de fósforo. Para los complejos **33** y **34** se observa un multiplete donde se entrecruzan todas las señales debido a la similitud entre los fósforos, que no permite el cálculo de las diferentes constantes de acoplamiento. En cambio, para el complejo **35**, donde las fosfinas presentes son muy diferentes y, por lo tanto, presentan desplazamientos químicos muy distintos, se observa un multiplete centrado a 13.30 ppm y dos pares de dobletes centrados a –40,63 ppm donde se puede calcular las constantes de acoplamiento, siendo éstas: $J_{\text{P-P}} = 84.29$ Hz, $J_{^{107}\text{Ag-P}} = 492.40$ Hz y $J_{^{109}\text{Ag-P}} = 567.89$ Hz, lo que confirma la presencia de especies donde el centro de Ag(I) se coordina a 2 átomos de P (ver figura 2.2.2.5)^[180,181].

Los valores de las constantes de acoplamiento $^{109}\text{Ag-P}$ son inversamente proporcionales al número de coordinación del átomo de plata y se incrementa con la disminución de la distancia Ag–P. Gracias a esta relación podemos proponer si cada par de dobletes pertenecen a un compuesto monocoordinado, dicoordinado, etc. En general, valores de

$J_{109\text{Ag-P}} > 700$ Hz pertenecen a compuestos monocoordinados; entre 700–400 Hz a dicoordinados; y menores de 400 Hz a tricoordinados o tetracoordinados. [82]

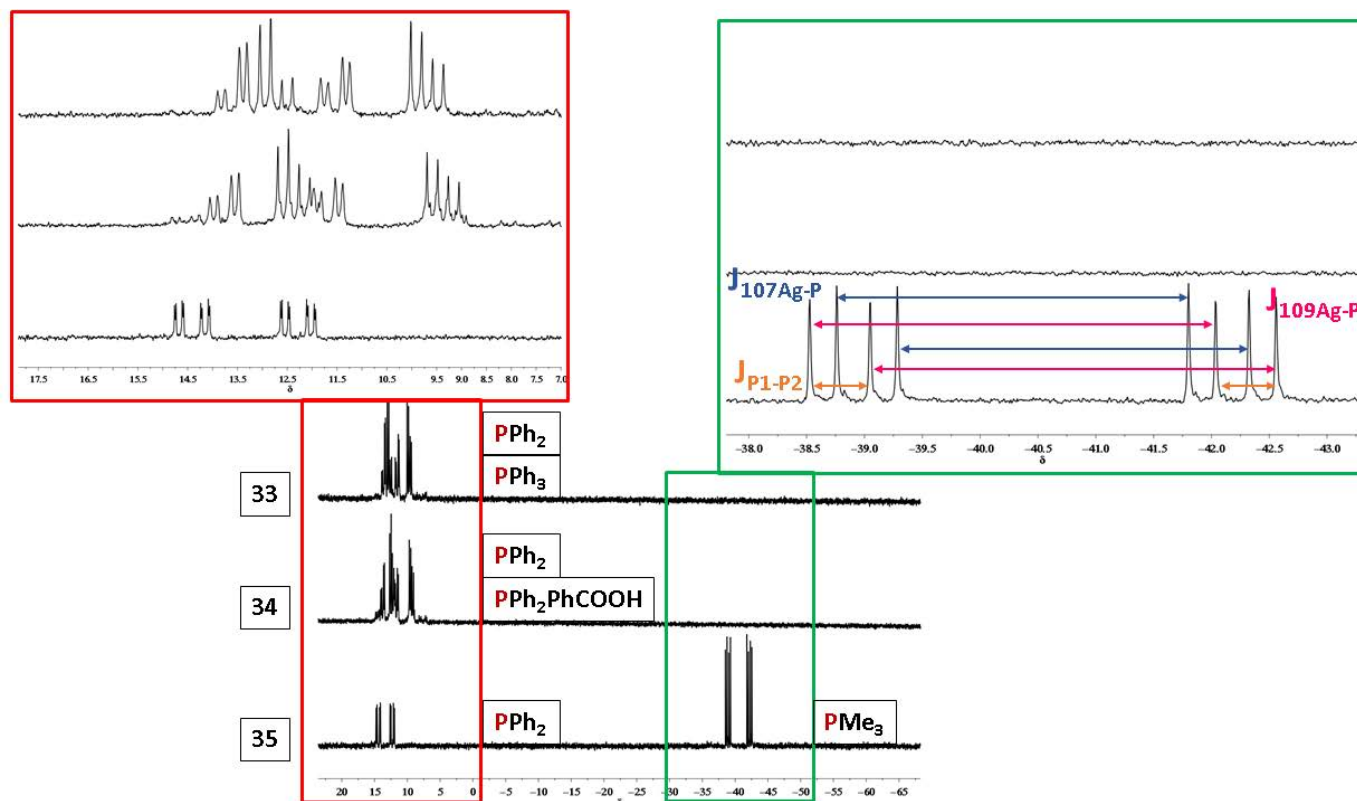


Figura 2.2.2.5: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a 210 K para los compuestos **33–35** en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$. En la parte superior de la imagen aparecen ampliadas las zonas de interés.

También, se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido. En todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas para los fragmentos encontrados. En los espectros de masas en estado sólido se han detectado para todos los casos los fragmentos MALDI-TOF(+) m/z : $[\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 524$, $[\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})_2]^+ = 941$, así como los fragmentos MALDI-TOF(+) m/z : $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 786$ (**33**), $[\text{Ag}(\text{PPh}_3\text{COOH})(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 830$ (**34**) $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 600$ (**35**).

Por otra parte, se han conseguido monocristales adecuados para la determinación de su estructura mediante difracción de rayos X de monocristal del derivado **33**.

Tal como predecían los espectros de RMN, se observa la formación de un dímero en forma de caja que posibilita que los centros de plata se coordinen a dos de los nitrógenos y al fósforo del ligando 4'-PPH₂-terpy, así como al ligando PPh₃. Además, los anillos centrales del ligando terpy mantienen interacciones π - π , favorecidas gracias a la formación del dímero, con una distancia de 3.441 Å. Los enlaces Ag(1)-P(2) y Ag(2)-P(1) conforman los lados de la caja con una distancia de enlace 2.4800(11) Å y 2.4740(11) Å, respectivamente. La diagonal del hueco de la caja entre los átomos de Ag(1) y Ag(2) es de 7.403 Å, tal y como se muestra en la figura 2.2.2.6

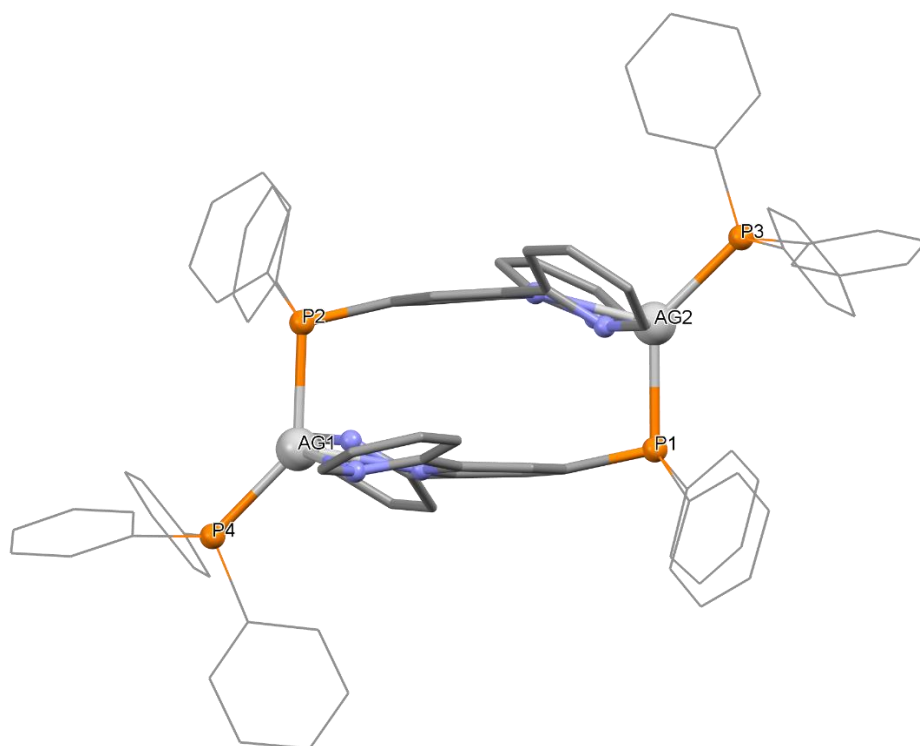


Figura 2.2.2.6: Estructura del complejo **33** en la que se resalta la estructura dimérica en forma de caja.

El complejo **33** cristaliza en un sistema ortorrómbico Pc21b donde los centros de Ag(I) muestran un entorno de coordinación pseudotetraédrico (ver figura 2.2.2.7) con ángulos que van desde 137.26(4)° a 66.16(11)°. Como se ha comentado, los átomos de plata se coordinan a dos de los nitrógenos del ligando 4'-PPH₂-terpy con unas distancias Ag-N en el rango de 2.595(4)-2.399(3) Å. La distancia entre el centro de plata y el nitrógeno exterior con el que no forma enlace es de 2.739 Å. Para completar su entorno de coordinación los átomos de Ag(I) se coordinan tanto al ligando PPh₃ con unas distancias

Ag(1)–P(4) y Ag(2)–P(3) de 2.4309(11) Å y 2.4238(11) Å, respectivamente, como al sustituyente PPh₂ del ligando terpy, con unas distancias Ag–P ligeramente superiores Ag(1)–P(2) = 2.4800(11) Å y Ag(2)–P(1) = 2.4740(11) Å.

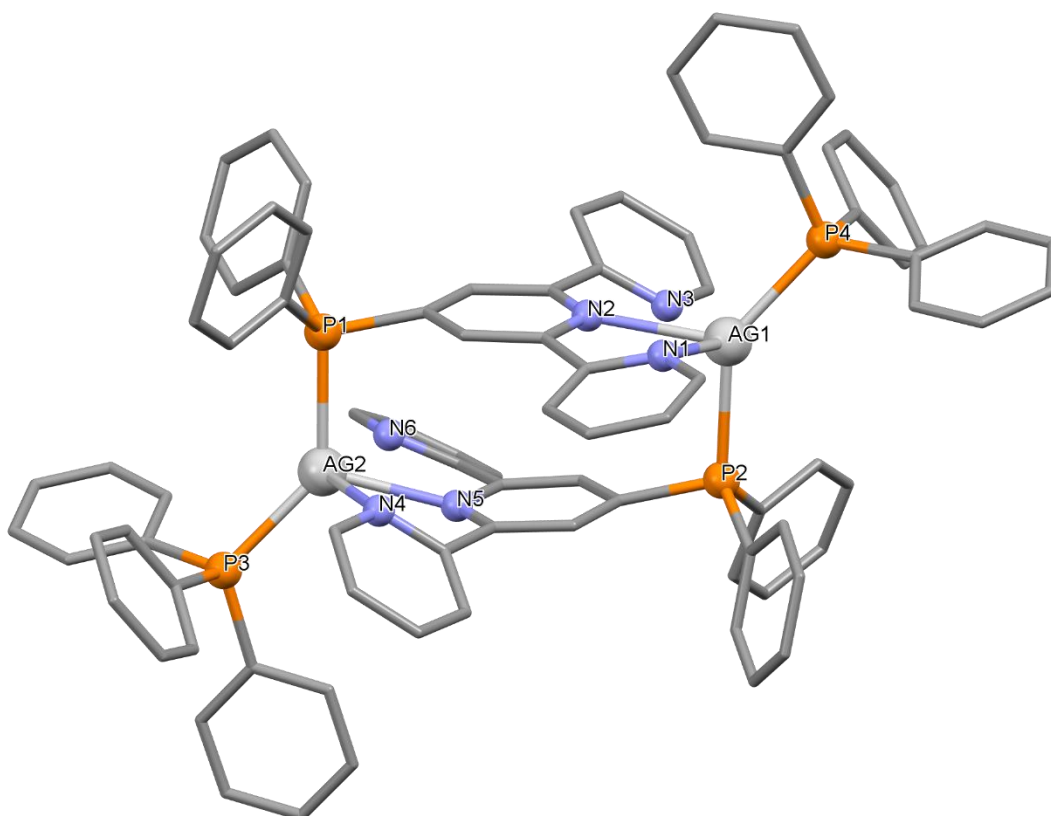
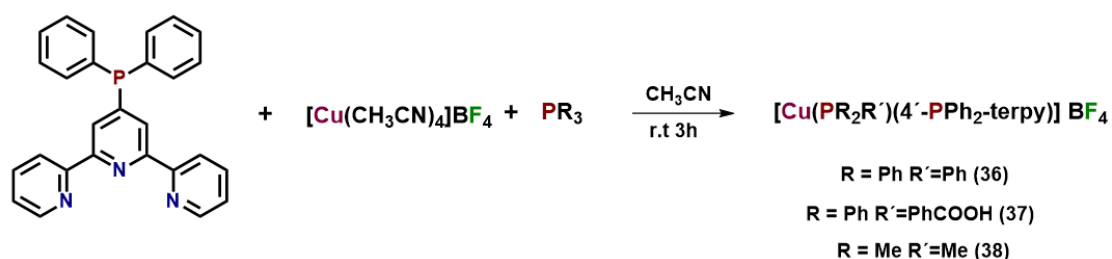


Figura 2.2.2.7: Estructura cristalina del complejo **33** donde se han omitido los hidrógenos y aniones por claridad.

Por otro lado, para llevar a cabo síntesis de los complejos de Cu(I) se ha seguido la siguiente estrategia sintética. Se prepara una disolución de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ en acetonitrilo, y bajo atmosfera inerte para, así, evitar la desproporción de Cu^{1+} a Cu^{2+} y Cu^0 . Sobre esta se añade un equivalente de la fosfina correspondiente, trifenilfosfina (PPh_3) (**36**), ácido 4-(difenilfosfino)benzoico ($\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$) (**37**) o trimetilfosfina (PMe_3) (**38**), y seguidamente se añade un equivalente del ligando 4'- PPh_2 -terpy. Tras 3 horas de reacción se evapora el disolvente al mínimo y se procede a la precipitación de los complejos en dietiléter, obteniéndose los compuestos de estequiometría $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{PPh}_2\text{terpy})]\text{BF}_4$ (**36**) $[\text{Cu}(\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})(\text{PPh}_2\text{terpy})]\text{BF}_4$ (**37**) $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(\text{PPh}_2\text{terpy})]\text{BF}_4$ (**38**), todos ellos son sólidos amarillos (ver ecuación 2.2.2.2).



Ecuación 2.2.2.2: Síntesis de los derivados de Cu(I) **36–38**.

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrías propuestas.

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos presentes en los complejos (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros RMN de ^1H y de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para todos los compuestos de Cu(I) en acetona.

En los espectros de RMN de ^1H de los complejos **36–38**, como puede observarse en la figura 2.2.2.8, se obtienen señales anchas debido a la presencia de equilibrios en disolución. Debido a estos equilibrios no ha sido posible asignar a que protón pertenece cada señal, a excepción del protón H1 que aparece más desapantallado en los casos de los compuestos **36** y **38** a 8.00 y 8.82 ppm, respectivamente. En el caso de los compuestos **36** y **37** se observa que todas las señales aparecen en la zona aromática y para el caso del compuesto **38**, además de observarse las señales correspondientes al ligando 4'- PPh_2 -

terpy en la región aromática (en el rango de 8.82 a 7.30 ppm), en la región alquílica aparece la señal correspondiente al ligando PMe_3 a 1.45 ppm.

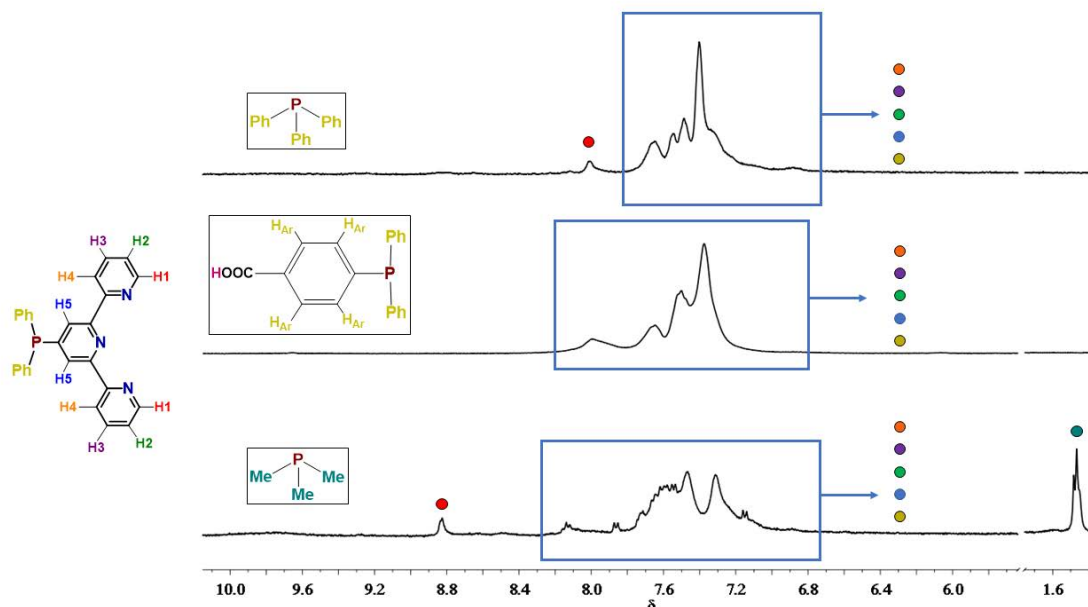


Figura 2.2.2.8: Espectros de ^1H -RMN en $[\text{d}_6-(\text{CH}_3)_2\text{O}]$ de los compuestos **36** (arriba $\text{R} = \text{Ph}$), **37** (centro $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$) y **38** (abajo $\text{R} = \text{Me}$).

También, se han registrado los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y, como en los casos anteriores, se obtienen señales anchas debido a los equilibrios que se producen en disolución.

En el caso de los complejos **36** y **37** se obtienen espectros muy parecidos. Donde se observan dos señales de fósforo a desplazamientos químicos muy similares, en el caso del compuesto **36** solo se observa una señal muy ancha centrada a 3.70 ppm debido a que los distintos fósforos presentes en la molécula son muy similares. En el espectro de RMN del compuesto **37** se distinguen dos señales anchas centradas a 4.02 y -0.87 ppm correspondientes a PPh_2 y $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ respectivamente (ver figura 2.2.2.9); en cambio, en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **38** se observan dos señales anchas a desplazamientos químicos muy diferentes. La señal correspondiente a PPh_2 aparece centrada a 4.45 ppm y la señal perteneciente a PMe_3 a -49.20 ppm, desplazamiento típico de este tipo de sistemas (ver figura 2.2.2.9, abajo).

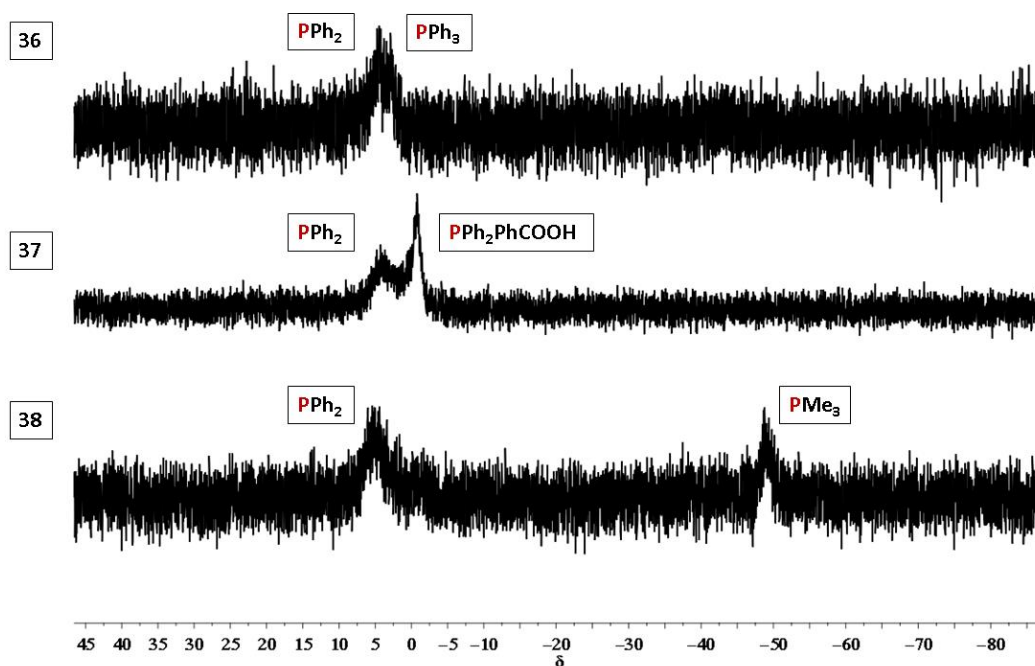


Figura 2.2.2.X: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de los derivados 36–38 en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$.

Para poder analizar mejor los equilibrios que se producen en disolución, también se han registrado los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a baja temperatura (210 K). Como puede observarse en la figura 2.2.2.10 se consiguen resolver algo más las señales, pero no llegan a resolverse por completo, sin embargo si permiten observar acoplamientos entre los distintos tipos de fósforos. Lo que sugiere que para el caso de los complejos de Cu(I) se obtienen estructuras similares a las de los complejos de Ag(I), que como se ha mencionado anteriormente, consisten en dímeros en forma de caja donde el centro metálico se coordina a los nitrógenos y al fósforo del ligando 4'- PPh_2 -terpy, así como al ligando fosfina correspondiente.

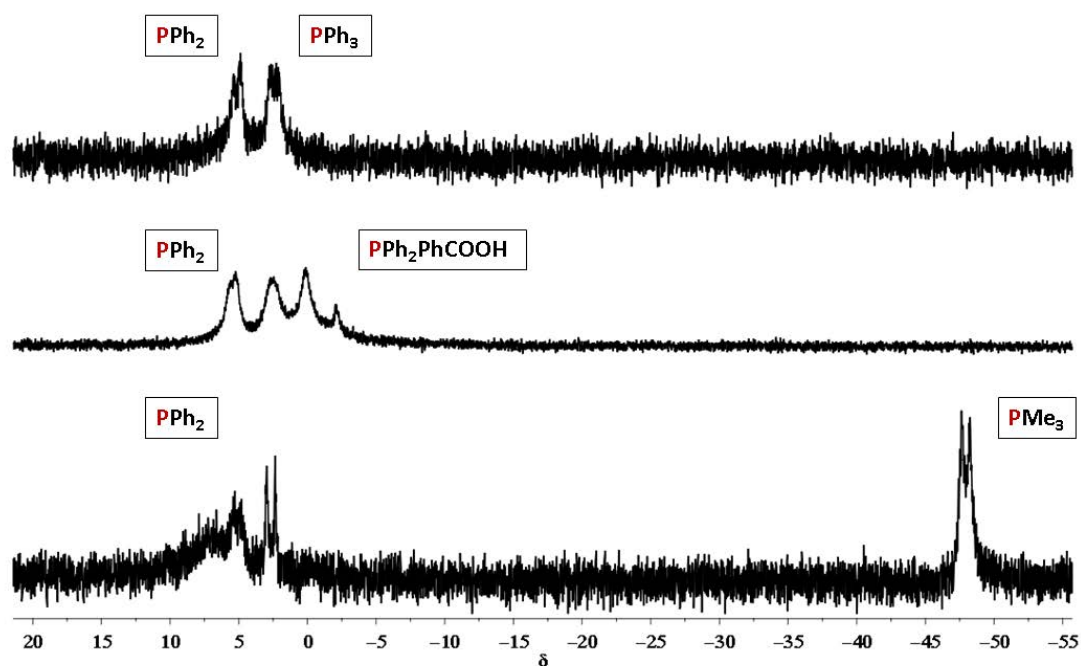


Figura 2.2.2.10: Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a 210 K de los derivados **36–38** en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$.

También, se han registrado los espectros de masas de MALDI-TOF en estado sólido. En todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. En los espectros de masas en estado sólido se han detectado los fragmentos MALDI-TOF(+) m/z : $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 742$ (**36**), $[\text{Ag}(\text{PPh}_3\text{COOH})(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 785$ (**37**), y $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 556$ (**38**).

2.2.2. B Estudios de Estabilidad

Para evaluar la estabilidad de los complejos sintetizados se ha simulado un entorno biológico y para ello, se utiliza PBS (Phosphate Buffer Saline), el cual está compuesto por una disolución acuosa de NaCl, Na₂HPO₄, KCl y KH₂PO₄, donde la concentración de iones Cl⁻, Na⁺ y K⁺ es muy similar a la del medio biológico; los grupos fosfato (PO₄⁻³) se encargan de mantener estable el pH en torno a 7.4.

Los estudios de estabilidad se han llevado a cabo por espectroscopia de UV-vis. Para ello, se ha preparado una disolución de los compuestos en PBS/DMF (10%) y se han registrado los espectros de absorción a distintos tiempos. Además, durante ese tiempo la disolución se ha incubado a 37.5 °C, puesto que es la temperatura a la que posteriormente se realizaran los estudios de citotoxicidad.

En la figura 2.2.2.11 se muestran los espectros de UV-vis a diferentes tiempos (t = 0, 24, 48, 72 y 96 horas) para todos los complejos de Ag(I) sintetizados (**33–35**). Como puede verse, no se produce ningún cambio en los espectros de absorción de los complejos, por lo que los compuestos se mantienen estables durante 96 horas en un medio que simula el entorno biológico. Así que, parece razonable plantear que los complejos son estables el tiempo necesario para evaluar su actividad citotóxica.

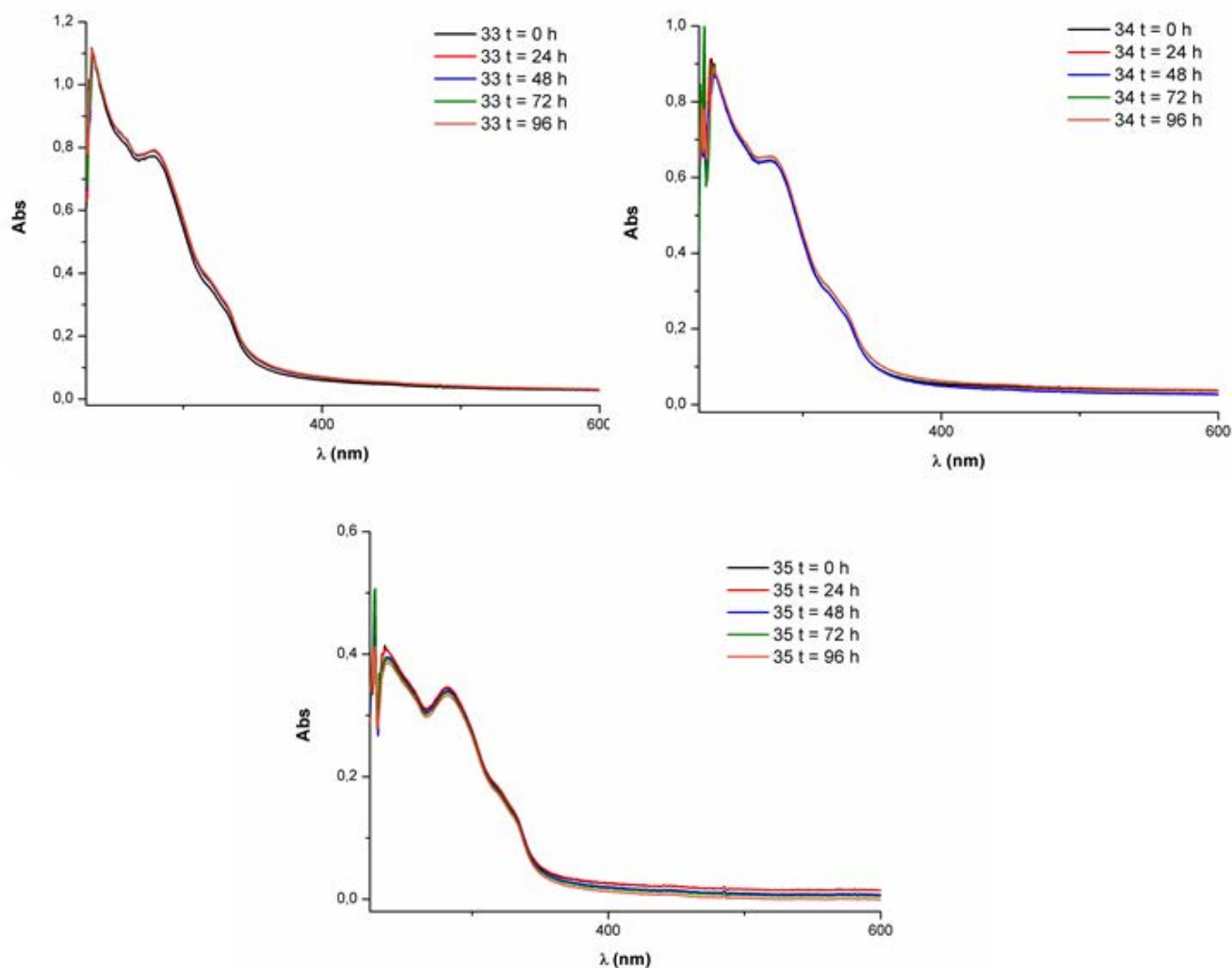


Figura 2.2.2.11: Espectros de UV-vis de los complejos de Ag(I) a diferentes tiempos.

En la figura 2.2.2.12 se muestran los espectros de UV-vis a diferentes tiempos ($t = 0, 8, 24, 48, 72$ y 96 horas) para todos los complejos de Cu(I) sintetizados (**36–38**). Como puede verse, en este caso sí que se observan cambios en los espectros de absorción, por lo que los complejos no permanecen estables durante 96 horas, si bien se ha conseguido estabilizar a los compuestos sintetizados durante aproximadamente 24 horas. A partir de ese tiempo se observan los cambios más acusados en los espectros de absorción de UV-vis de los complejos de Cu(I) sintetizados. Si bien, los complejos no permanecen estables más de 24 horas se decidió llevar a cabo los estudios biológicos para determinar la actividad citotóxica que presentan estos derivados, ya que se consiguió mantenerlos estables en disolución durante mucho más tiempo que los derivados de Cu(I) sintetizados en el capítulo anterior.

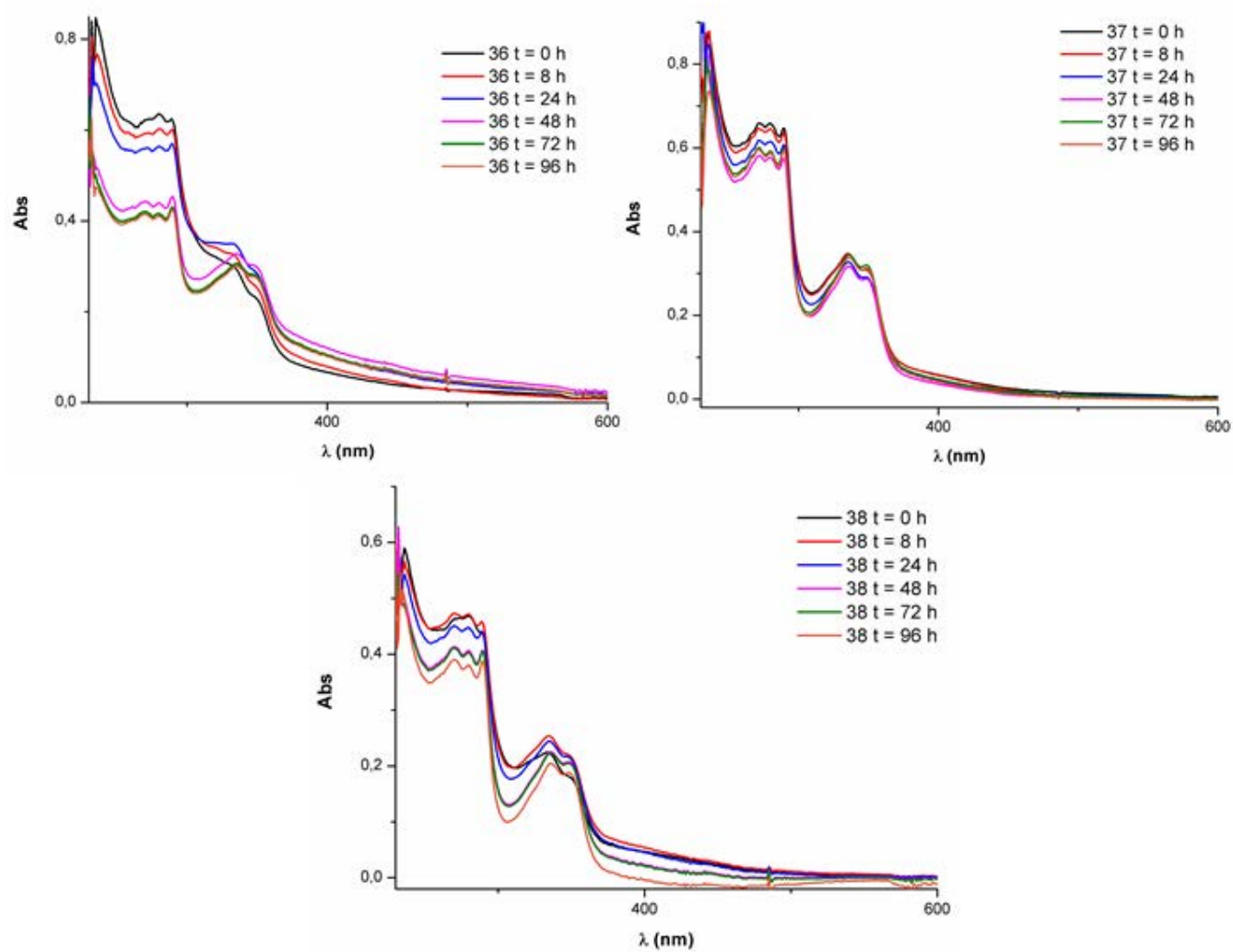


Figura 2.2.2.12: Espectros de UV-vis de los compuestos de Cu(I) a diferentes tiempos.

2.2.2. C Estudios Biológicos

Estudio de la actividad citotóxica

Como se ha comentado, uno de los objetivos de este trabajo consiste en la preparación de complejos que presenten actividad antitumoral. Para determinar la actividad que presentan los compuestos sintetizados como agentes anticancerígenos se han llevado a cabo estudios de citotoxicidad.

Una sustancia citotóxica es aquella que destruye o tiene efectos sobre las células de un tejido. La citotoxicidad celular se define como una alteración de las funciones celulares básicas, que conlleva a que se produzca un daño que se pueda detectar. La medida de la citotoxicidad de los compuestos es una propiedad muy importante de los fármacos. Es habitual realizar los ensayos *in vitro*, ya que, aunque no simulan todas las condiciones del organismo *in vivo* nos permiten predecir la citotoxicidad de los complejos. Es importante señalar que un compuesto activo *in vivo* siempre es activo *in vitro*, pero un compuesto activo *in vitro* no tiene por qué ser activo *in vivo*^[138, 139].

Como se ha comentado en el capítulo anterior, se han desarrollado diferentes pruebas *in vitro* para predecir la citotoxicidad utilizando como modelos experimentales cultivos primarios y órganos aislados como líneas celulares establecidas. Dentro de los ensayos más conocidos se encuentran: i) el ensayo de captación de rojo neutro, ii) enlazamiento al azul de kenacid, iii) el ensayo de reducción del MTT y, por último, iv) el método del cristal violeta. Todos los estudios de este capítulo están basados en este último ensayo y se han realizado durante una estancia breve de investigación en el grupo del Prof. Ingo Ott. A continuación, se describe en que consiste el método del cristal violeta.

El método del cristal violeta fue desarrollado por Saotome y colaboradores en 1989^[182] y modificado por Itagaki y colaboradores en 1991^[183]. Se trata de un método colorimétrico, al igual que el método del MTT^[141, 142], usado para cuantificar la viabilidad celular. Es importante señalar que este método solo puede utilizarse con células adherentes, ya que se basa en la pérdida de adherencia que manifiestan las células durante la muerte celular, esta característica puede usarse para la evaluación indirecta de la muerte celular; el colorante cristal violeta se une a las proteínas y ADN de las células viables y, por lo tanto, las células adheridas se tiñen con este colorante; por el contrario, las células muertas que han perdido su adherencia se perderán durante los procesos de lavado reduciendo la cantidad de colorante en el medio. La determinación del colorante cristal violeta permite

obtener información acerca de la toxicidad del compuesto que se evalúa. En la figura 2.2.2.13 se muestra una placa *multi-well* donde a simple vista puede distinguirse en que pocillos hay células vivas, ya que la disolución es de color azul-violeta, y en que pocillos las células han muerto, disolución incolora. Al igual que sucedía con el método del MTT, ambos son métodos colorimétricos.

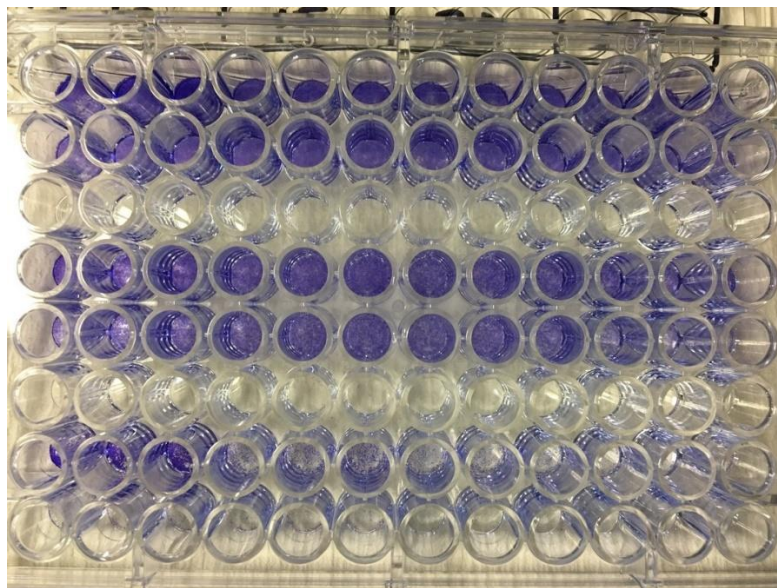


Figura 2.2.2.13: Placa *multi-well* después de realizar el ensayo de citotoxicidad con el método del cristal violeta.

Los estudios de citotoxicidad se llevaron a cabo en tres líneas celulares tumorales humanas HT-29 (carcinoma de colon), MCF-7 (cáncer de mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (cáncer de mama independiente de estrógenos).

En la parte experimental se describen con detalle los pasos previos, como son el medio de cultivo y la preparación de las células en placas *multi-well*.

Previamente se cultivan las células correspondientes en la placa *multi-well* de 96 pocillos (72 horas MCF-7 y MDA-MB-231, ó 48 horas HT-29) y, posteriormente, se añaden los complejos de estudio en las diferentes concentraciones. Para poder determinar la viabilidad celular, además de añadir las diferentes concentraciones de los complejos de estudio, es necesario comprobar el efecto del disolvente (DMF), por lo que se prepara un control donde solo se añaden células, medio de cultivo y DMF. También es necesario un blanco donde se fija el crecimiento celular transcurrido el tiempo necesario de incubación

del cultivo celular (72 horas MCF-7 y MDA-MB-231, ó 48 horas HT-29); de esta placa se obtiene el crecimiento a tiempo cero (t_0). Una vez fijado el crecimiento celular se guarda esta placa en la nevera y se dejan incubando las placas que contienen los diferentes complejos de estudio durante (96/72 horas dependiendo de la línea celular).

En cada placa multi-well en la que se añaden los diferentes complejos de estudio se distinguen dos regiones, la correspondiente al control y la perteneciente a las distintas concentraciones de complejo (ver figura 2.2.2. 14 izquierda). En otra placa se situó el blanco (t_0) (ver figura 2.2.2.14 derecha).

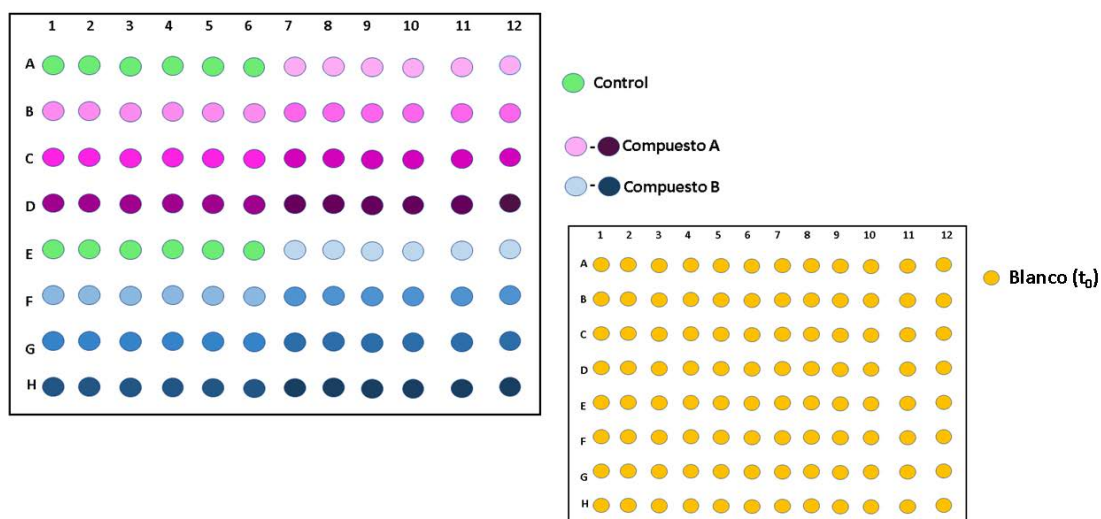


Figura 2.2.2.14: Distribución de las placas *multi-well* . Placa en la que se añaden los complejos de estudio (izquierda) y placa del blanco (t_0) (derecha).

Transcurrido el tiempo necesario de incubación se fijan las células con una disolución tamponada de glutaraldehído (PBS + glutaraldehído) y se deja actuar durante 24 minutos. El glutaraldehído es un agente de fijación no coagulante que reacciona químicamente con proteínas y otros componentes celulares, uniéndose a ellos por adición y formando enlaces cruzados intermoleculares e intramoleculares. Tiene una alta capacidad para preservar la estructura celular puesto que es capaz de entrelazar el tejido más fuertemente que otros aldehídos. Transcurridos los 24 minutos se elimina la disolución tamponada de glutaraldehído y se añade PBS. Una vez fijadas todas las placas se precede a la tinción de las células con el colorante cristal violeta. Se tiñen tanto las placas correspondientes al

blanco (t_0) como las placas en las que se han añadido los complejos de estudio. Para ello, se elimina el PBS y se añade una disolución de cristal violeta en agua y se deja agitando durante 30 minutos; posteriormente se elimina la disolución de cristal violeta y se lava dos veces con agua y una tercera dejando reposar durante 15 minutos; para finalizar se elimina el agua y se añade etanol al 70% y se deja agitando durante 2 horas.

A continuación, se mide la absorbancia de todos los pocillos en un lector multiplacas a una longitud de onda de 570 nm, obteniéndose diferentes valores de absorbancia. El % de viabilidad celular (V.C.%) se calcula de la siguiente forma:

$$V.C. \% = \frac{Abs(Concentración X) - Abs Blanco(t_0)}{Abs (Control) - Abs Blanco(t_0)} \times 100$$

Donde V.C.% es el porcentaje de viabilidad celular, *Abs (Concentración X)* es la absorbancia a diferentes concentraciones de complejo, *Abs (Control)* es la absorbancia del control donde solo se añade DMF y *Abs Blanco (t_0)* es la absorbancia del cultivo celular a tiempo cero.

La representación de los porcentajes de viabilidad celular frente a las distintas concentraciones de compuesto permite obtener una gráfica dosis respuesta. A través de dicha grafica es posible calcular el valor de IC_{50} por interpolación. El IC_{50} es la cantidad de fármaco necesaria para reducir a la mitad la población celular, es decir reducir al 50% la viabilidad celular. El IC_{50} es el parámetro habitual con el que suele indicarse la citotoxicidad de un compuesto y cuanto menor sea este parámetro menor concentración de fármaco se necesita para reducir a la mitad la población de células cancerígenas, y por lo tanto, más potente y citotóxico es el complejo.

En la tabla 2.2.2.1 se muestran los resultados obtenidos para los complejos de estudio **33–38** y los valores de IC_{50} para cisplatino en las tres líneas tumorales. También, se han representado los resultados obtenidos en un gráfico de barras para facilitar la visualización de los resultados obtenidos en una sola figura, tal y como se muestra en la figura 2.2.2.15.

Tabla 2.2.2.1: Resultados análisis de citotoxicidad. * [184], [185]

	Compuesto	IC₅₀ HT-29	IC₅₀ MCF-7	IC₅₀ MDA-MB-231
	Cisplatino*	7.0 ± 2.0	2.0 ± 0.3	4.0 ± 1.5
Ag(I)	33	0.30 ± 0.03	0.33 ± 0.10	0.18 ± 0.02
	34	0.40 ± 0.16	0.37 ± 0.12	0.26 ± 0.10
	35	0.32 ± 0.04	0.38 ± 0.02	0.27 ± 0.04
Cu(I)	36	0.41 ± 0.08	0.38 ± 0.13	0.26 ± 0.06
	37	0.29 ± 0.03	0.23 ± 0.01	0.20 ± 0.04
	38	0.32 ± 0.10	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.16

Como puede observarse todos los derivados son muy citotóxicos, obteniéndose valores de IC₅₀ inferiores a 0.5 μM para todos los casos y para las tres líneas tumorales estudiadas. Hay que destacar estos resultados puesto que se ha conseguido sintetizar una familia de derivados metálicos que muestran mayor citotoxicidad que el cisplatino para las mismas líneas tumorales, reduciéndose la concentración necesaria para reducir a la mitad la población celular en un orden de magnitud; sin embargo, parece que el empleo de diferentes fosfinas no provoca grandes cambios en la citotoxicidad que presentan estos derivados, así como el uso de diferentes centros metálicos (Ag, Cu).

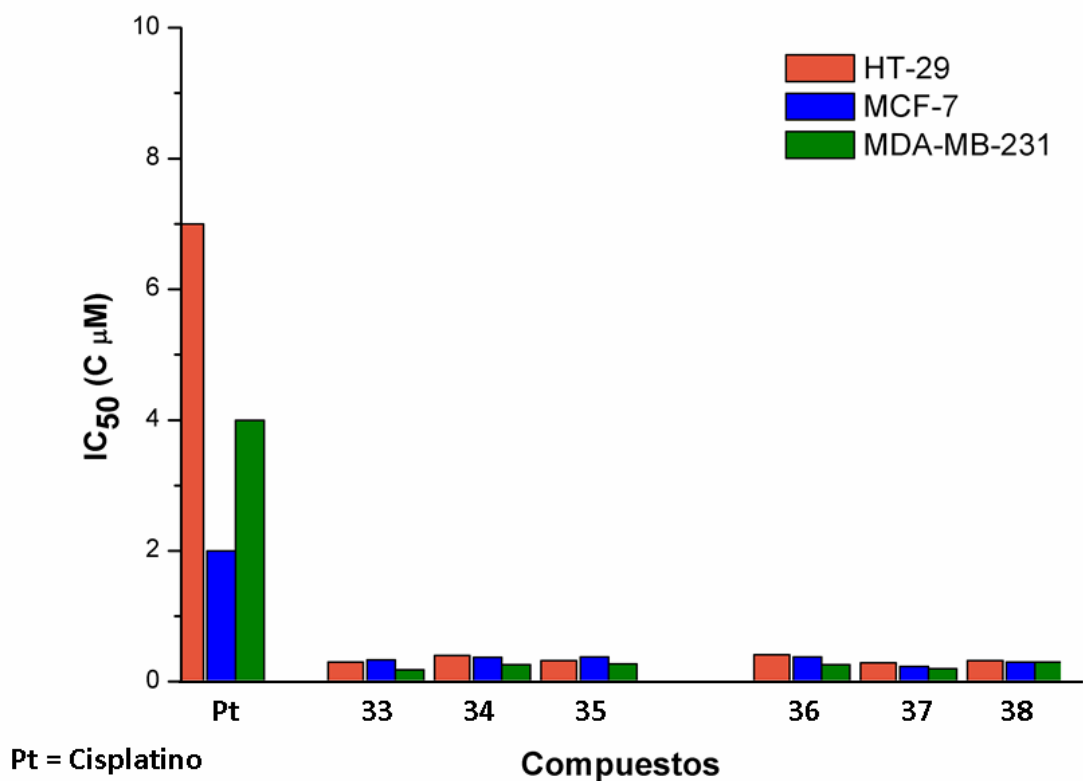


Figura 2.2.2.15: Resultados IC_{50} representados en un gráfico de barras para los complejos 33–38 y cisplatino en tres líneas tumorales humanas.

Aunque, se observan diferencias entre el uso de las distintas líneas celulares, siendo la línea celular más sensible MDA-MB-231 con valores de IC_{50} en el rango de 0.18 a 0.30 μM , para las líneas celulares HT–29 y MCF–7 se obtienen valores de IC_{50} muy similares, encontrándose la concentración necesaria para reducir a la mitad la viabilidad celular en el rango de 0.29 a 0.41 μM .

Así, se han conseguido sintetizar un grupo de derivados metálicos que muestran una elevada citotoxicidad frente a tres líneas tumorales humanas.

Estudio de interacción con ADN.

Como se ha comentado, una de las dianas biológicas más importantes en el diseño de nuevos agentes anticancerígenos es el ADN. El estudio de cómo interactúan los complejos con el ADN viene promovido por el interés en intentar conocer los mecanismos de acción de los nuevos derivados sintetizados. Los complejos que interactúan con la

molécula de ADN pueden hacerlo a través de diversos mecanismos, covalente y no covalente.

Las interacciones covalentes consisten en la formación de un enlace entre ambas moléculas. Este modo de enlace es irreversible e inhibe los procesos de replicación del ADN. El complejo puede unirse al ADN por dos o más puntos que pueden darse dentro de la misma hebra o entre dos hebras distintas.

Las interacciones no covalentes son procesos reversibles y se consideran menos citotóxicas que la interacción covalente. Estas interacciones inducen cambios conformacionales en la molécula de ADN. Dentro de este tipo de interacciones se distinguen tres modos de coordinación como ya se ha comentado 1) intercalación, 2) interacción con el surco, y 3) efectos electrónicos externos^[144] (ver figura 2.2.2.16)

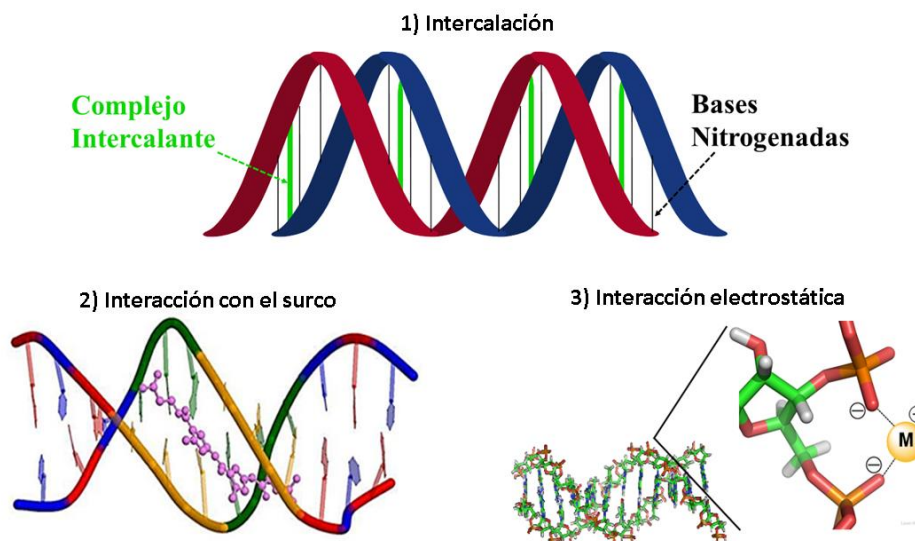


Figura 2.2.2.16: Tipos de interacciones ADN–Complejo no covalentes.

Los distintos tipos de interacciones entre los complejos y el ADN se pueden caracterizar mediante estudios espectroscópicos por UV–vis. Observando las variaciones que se producen en los espectros de absorción de los compuestos estudiados al añadir cantidades fijas de una disolución de ADN se puede averiguar si los complejos estudiados interactúan con el ADN y de qué modo. Podemos decir, que existe interacción del complejo con el ADN si se observan efectos de hipocromismo/hipercromismo y/o batocromismo. Además, mediante este estudio también se puede obtener la constante de

interacción, lo que permite tener una idea de la fortaleza de la interacción complejo–ADN. Los efectos de hipocromismo e hipercromismo están relacionados con rasgos estructurales de la doble hélice del ADN. El hipercromismo está relacionado con roturas de la estructura secundaria del ADN, y el hipocromismo se relaciona con el modo de enlace del complejo y el ADN mediante efectos de intercalación que pueden estabilizar la doble hélice. Un desplazamiento hacia el rojo (efecto batocrómico) también indica estabilización de la doble hélice del ADN^[160, 161].

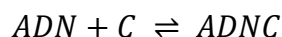
Si el modo de interacción del complejo con el ADN es el de intercalación, probablemente a través de interacciones débiles entre el ligando y los pares de bases del ADN, la combinación de los electrones π del compuesto junto con los electrones π de las bases nitrogenadas del ADN produce una disminución energética de la transición electrónica $\pi-\pi^*$ y aparece el batocromismo. Por otro lado, el orbital π de los pares de bases del ADN está parcialmente ocupado por lo que decrece la posibilidad de la transición y tiene lugar el hipocromismo. En general, cuando la interacción con el ADN es por intercalación ésta viene acompañada por la presencia de los dos procesos, hipocromismo y batocromismo. Aunque, no siempre se observa un desplazamiento hacia el rojo muy acusado^[162].

En cambio, cuando se observan efectos hipercrómicos, estos suelen estar relacionados con la desnaturalización de la doble hélice del ADN. Los enlaces de hidrogeno entre las bases del ADN limitan la resonancia de los anillos aromáticos y, por consiguiente, la absorbancia. Cuando se desnaturaliza la estructura secundaria del ADN se rompen las interacciones entre los pares de bases lo que se traduce en un aumento de la absorbancia. El hipercromismo suele estar relacionado con la presencia de cationes que interaccionan de manera externa por medio de interacciones electrostáticas con el grupo fosfato, desenrollando parcialmente la estructura del ADN^[163, 164].

Para llevar a cabo el estudio de interacción con ADN se ha procedido de igual modo que en el capítulo 2.1. Una vez conocida la concentración de ADN, ya se puede proceder al estudio de interacción ADN–complejo. Para ello, se añade en una cubeta de cuarzo tampón y complejo disuelto en DMSO (concentración final del complejo 20 μM), a la cubeta de referencia se añade tampón y la misma cantidad de DMSO y se registra el espectro de emisión del complejo de estudio. Posteriormente, se procede a adicionar alícuotas fijas de una disolución de ADN de concentración conocida a ambas celdas

(muestra y blanco), observándose si el espectro sufre alguna variación en la forma y/o en la intensidad de las bandas debido a la presencia de ADN.

Para el cálculo de la constante de equilibrio se considera la siguiente reacción entre el ADN y el complejo de estudio C^[159].



Por lo que, teniendo en cuenta la siguiente ecuación se puede determinar el valor de K_b:

$$\frac{[DNA]}{(\varepsilon_a - \varepsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)}$$

Donde: $\varepsilon_a = A_{observada}/[Complejo]$; ε_f absorptividad molar del complejo libre; ε_b absorptividad molar del complejo enlazado; K_b constante de equilibrio. Representando $[ADN]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ frente a $[ADN]$ se obtiene una recta donde el valor de $K_b =$ pendiente/ordenada en el origen.

En la figura 2.2.2.17 se muestran los espectros de UV-vis obtenidos al añadir cantidades crecientes de ADN a las disoluciones de los complejos y en la tabla 2.2.2.2 se muestran los valores obtenidos para las constantes de interacción ADN-Complejo, así como el desplazamiento hacia el rojo en los casos en los que se produce.

Tabla 2.2.2.2: Valores de la constante de equilibrio K_b y desplazamiento al rojo para los complejos estudiados.

	Complejo	$\lambda_{estudio}(nm)$	Batocromismo (nm)	K _b (M ⁻¹)
Ag(I)	33	260	-	4.80 x 10 ⁴
	34	260	-	2.67 x 10 ⁴
	35	260	-	8.56 x 10 ³
Cu(I)	36	290	3	1.05 x 10 ⁴
	37	280	2	2.95 x 10 ⁴
	38	280	2	1.09 x 10 ⁴

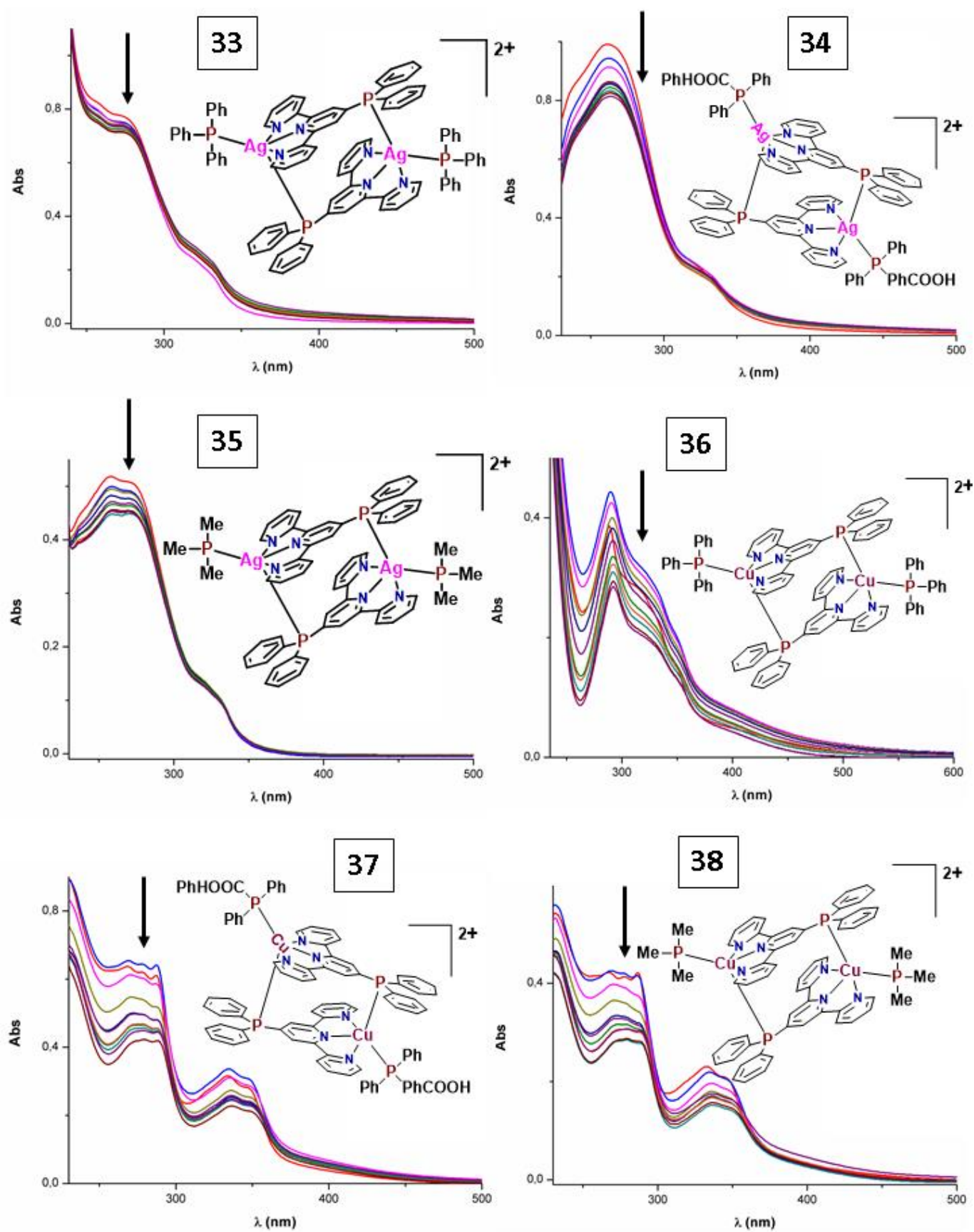


Figura 2.2.2.17: Espectros UV-vis de los complejos 33–38 al añadir cantidades crecientes de una disolución de ADN.

Si nos fijamos en los espectros de absorción (figura 2.2.2.17) y en los datos que se recogen en la tabla 2.2.2.2, se observan que en todos los casos se produce una disminución de la intensidad de la banda para todo el rango de longitudes de onda, y en algunos casos se observa un ligero desplazamiento hacia el rojo (2-3 nm), lo que nos podría estar indicando que los complejos interactúan con el ADN por medio de la intercalación.

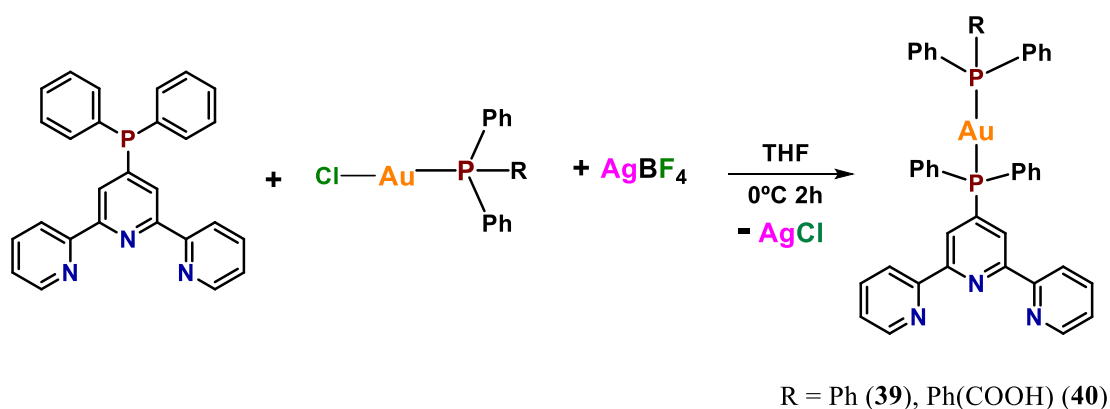
En todos los casos se obtienen constantes de interacción ADN–Complejo muy similares del orden de 10^4 , o muy cercano a éste, lo que nos indica una interacción moderada entre los complejos y el ADN. La diferencia más significativa que se observa es que, en el caso de los complejos de Cu(I), se produce un ligero desplazamiento hacia el rojo situación que no ocurre para los complejos de Ag(I), por lo que es posible que los complejos de Cu(I) interaccionen algo más con el ADN que los complejos de Ag, pero al igual que sucede con los resultados obtenidos de citotoxicidad, no se observan grandes diferencias entre el uso de las diferentes fosfinas y los diferentes centros metálicos. Este hecho podría ser indicativo de que todos los complejos presentan un modo de acción similar y que la interacción con el ADN puede ser una de las dianas biológicas que presentan estos derivados; sin embargo, es muy probable que el mecanismo por el que actúan estos complejos presente diferentes dianas biológicas, y la combinación de los diferentes modos de acción sea la responsable de la citotoxicidad que presentan estos derivados.

2.2.3 Complejos de Au(I)

2.2.3. A Síntesis y Caracterización.

Como se ha comentado anteriormente, además del uso del ligando 4'-PPh₂-terpiridina también se emplean diferentes ligandos auxiliares con el fin de aumentar la estabilidad de los compuestos sintetizados, así como la capacidad para interactuar con diferentes biomoléculas. Para el caso de los derivados de Au(I), se emplean como ligandos auxiliares i) fosfina, ii) cloruro, iii) alquinos y iv) tioles.

i) Para llevar a cabo, la síntesis de complejos de Au(I) con ligandos auxiliares de tipo fosfina se ha seguido la siguiente estrategia sintética: en primer lugar, se prepara una disolución de ClAuPh₂R (R = Ph, C₆H₄(COOH)) en THF anhidro bajo atmosfera inerte y se deja enfriar en un baño de hielo, a continuación, se añade 1 equivalente de sal de plata (AgBF₄) e inmediatamente aparece un precipitado blanco (AgCl). Seguidamente, se añade en la proporción molar adecuada el ligando 4'-PPh₂-terpiridina y se deja reaccionando durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo se filtra la disolución sobre diatomeas y carbón activo para eliminar el AgCl y la descomposición de Au(I) a Au(0) que aparece con el paso del tiempo, una vez filtrada la disolución se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade Et₂O como agente precipitante, obteniéndose los complejos de estequiometría [Au(PPh₃)(4'-PPh₂-terpy)](BF₄) (**39**) y [Au(PPh₂C₆H₄COOH)(4'-PPh₂-terpy)](BF₄) (**40**) tal y como se muestra en la ecuación 2.2.3.1.



Ecuación 2.2.3.1: Síntesis de los complejos **39** y **40**.

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrias propuestas.

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos terpiridina y fosfina (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para ambos complejos en acetona.

En el espectro de RMN de protón para el complejo **39** se observan las señales típicas del ligando 4'-PPH₂-terpy junto con las señales de los protones aromáticos del ligando trifenilfosfina (PPh₃) (ver figura 2.2.3.1). Para el caso del RMN de protón del complejo **40** también se observan las señales típicas del ligando 4'-PPH₂-terpy junto con las señales del ligando ácido 4-difenilfosfinobenzoico (PPh₂C₆H₄COOH), tal y como se muestra en la figura 2.2.3.1. En este caso, lo que más llama la atención es el gran desplazamiento que sufren los protones más cercanos al grupo ácido (HA) que aparecen a 8.06 ppm ($^3J_{\text{HA-HB}} = 8.23$ Hz). Además, no se consigue ver el protón perteneciente al grupo ácido al igual que ocurre para otros compuestos similares descritos en la bibliografía donde se emplea el ligando ácido 4-difenilfosfinobenzoico (PPh₂C₆H₄COOH)^[186,187].

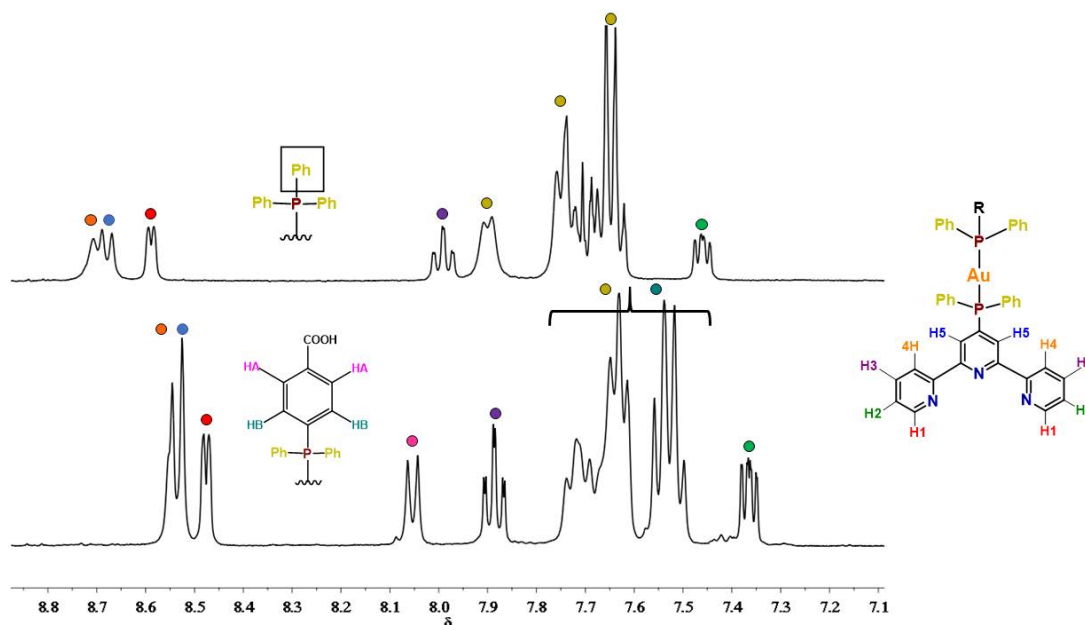


Figura 2.2.3.1: Espectros de ^1H -RMN de los complejos **39** (arriba) y **40** (abajo) en $[\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}]$.

En los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ que se muestran en la figura 2.2.3.2 se observan las señales correspondientes a los complejos **39** y **40**. En el caso del compuesto **39** se observa una

señal ancha con un hombro debido a que el desplazamiento del fósforo del ligando 4'-PPh₂-terpy y el correspondiente al ligando PPh₃ son muy similares, ya que ambos están coordinados al mismo átomo de Au(I), apareciendo ambos centrados a 43.80 ppm. Sin embargo, para el caso del compuesto **40** se observan dos señales a 42.56 y 41.74 ppm son señales anchas debido al acoplamiento entre los dos centros de fosforo dado que ambos están coordinados al mismo centro de Au(I), por lo que, queda confirmado que el centro de Au(I) se coordina al ligando 4'-PPh₂terpy a través del átomo de fosforo.

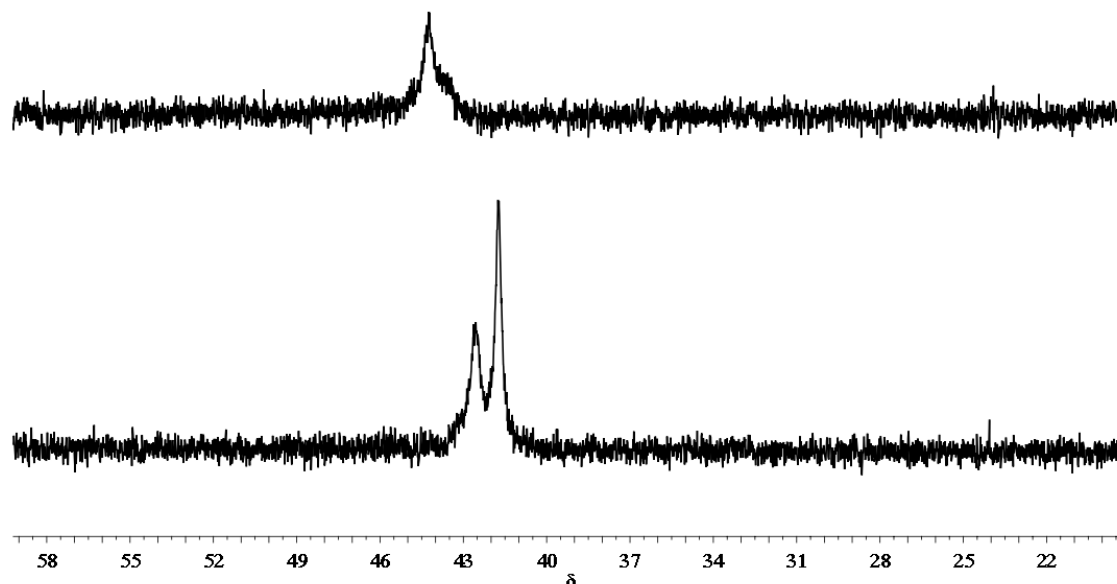
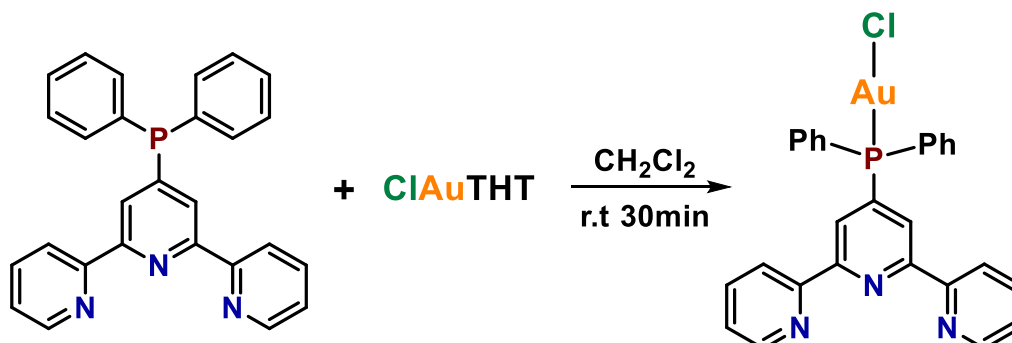


Figura 2.2.3.2: Espectros de ³¹P{¹H}-RMN de los complejos **39** (arriba) y **40** (abajo) en [d₆-(CH₃)₂O].

Se han registrado los espectros ESI(+) masa exacta en acetona, donde las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. Se han detectado los picos correspondientes a: [Au(PPh₃)(4'-PPh₂-terpy)]⁺ donde la relación m/z calculada es 876.1966 y la encontrada es 876.1957 (**39**), [Au(Ph₂C₆H₄COOH)(4'-PPh₂-terpy)]⁺, donde la relación m/z calculada es 920.1865 y la encontrada es 920.1868 (**40**).

ii) Para realizar la síntesis del derivado de Au(I) con cloruro como ligando auxiliar se prepara una disolución de [ClAu(THT)] en diclorometano y se añade un equivalente del ligando 4'-PPh₂-terpy, tras 30 minutos de reacción se evapora el disolvente a mínimo

volumen y se añade *n*-hexano como agente precipitante, obteniéndose el complejo neutro [(AuCl)(4'-PPh₂-terpy)] (**41**) (ver ecuación 2.2.3.2).



Ecuación 2.2.3.2: Síntesis del complejo **41**.

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con la estequiometría propuesta.

En su espectro de infrarrojo se observan las bandas características del ligando 4'-PPh₂-terpy (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo ³¹P{¹H} para el complejo **41** en acetona.

En el espectro de protón del compuesto **41** podemos observar las señales típicas del ligando 4'-PPh₂-terpy (ver figura 2.2.3.3).

En el espectro de fósforo se observa una señal fina a 33.23 ppm lo que confirma la coordinación del átomo de Au(I) al centro de fósforo, dado el gran desplazamiento que sufre la señal de fósforo respecto al ligando libre ($\delta = -5.10$ ppm) tal y como se muestra en la figura 2.2.3.3.

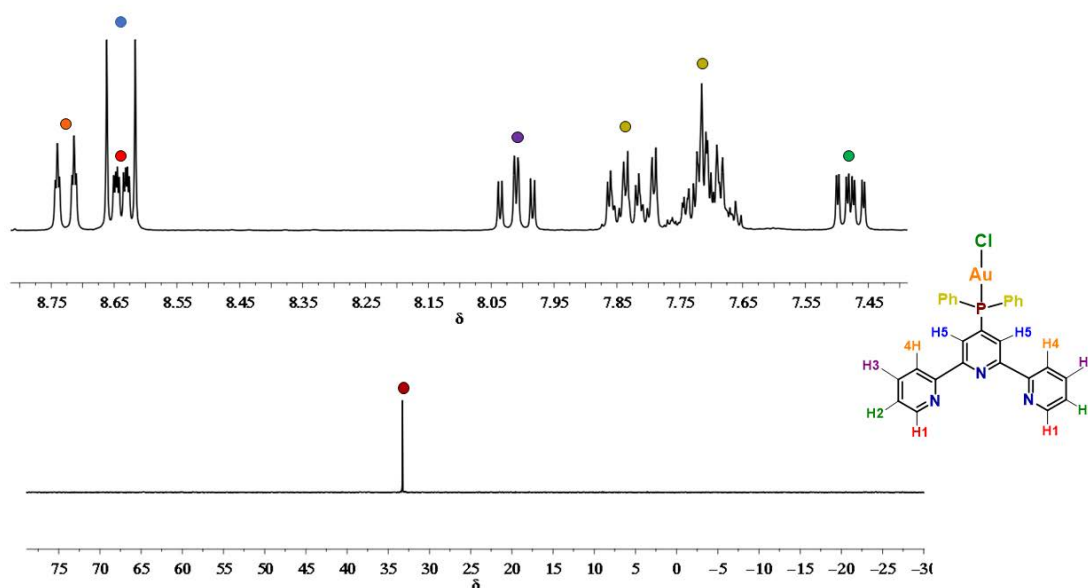
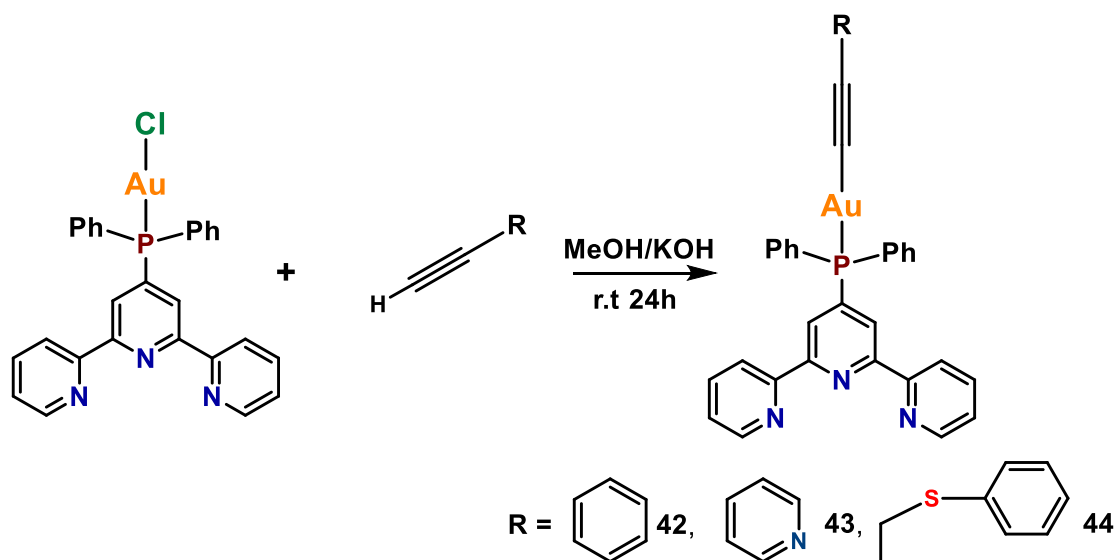


Figura 2.2.3.3: Espectros de RMN de protón (arriba) y fósforo (abajo) del compuesto **41** en $[d_6-(CH_3)_2O]$.

También, se han registrado el espectro ESI masa exacta en acetona donde la distribución isotópica encontrada experimentalmente está de acuerdo con la teórica. Se ha detectado el pico correspondiente a $[(AuCl)(4'-PPh_2-terpy)H]^+$ (m/z calculada = 650.0822; m/z encontrada = 650.0818).

iii) En los casos en los que se emplean ligandos con alquinos terminales se ha seguido la siguiente estrategia sintética, se prepara una disolución saturada de KOH en metanol y seguidamente se añade un equivalente del alquino correspondiente (fenilacetileno: $Ph-C\equiv C$, 2-etinilpiridina: $Piri-C\equiv C$, sulfuro de fenil-propargil, $Ph-S-(CH_2)-C\equiv C$) y un equivalente del complejo $[AuCl(4'-PPh_2-terpy)]$ (**41**), inmediatamente se observa la aparición de un precipitado, y se deja reaccionando durante 24 horas. Trascorridas las 24 horas se filtra y se lava el sólido con abundante agua obteniéndose los complejos neutros de estequiometría $[Au(Ph-C\equiv C)(4'-PPh_2-terpy)]$ (**42**), $[Au(Pyri-C\equiv C)(4'-PPh_2-terpy)]$ (**43**) y $[Au(Ph-S-(CH_2)-C\equiv C)(4'-PPh_2-terpy)]$ (**44**) todo ellos sólidos amarillos (ver ecuación 2.2.3.3).



Ecuación 2.2.3.3: Síntesis de los complejos **42–44**.

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrías propuestas.

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características del ligando 4'-PPH₂-terpy y la banda correspondiente a la vibración $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ a 2118 cm⁻¹ (**42**), 2121 cm⁻¹ (**43**) y 2124 cm⁻¹ (**44**).

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **42–44** en diclorometano.

En los espectros de protón de los complejos **42–44** se observan las señales típicas del ligando 4'-PPH₂-terpy junto con las señales correspondientes a los ligandos auxiliares alquino tal y como se muestra en la figura 2.2.3.4.

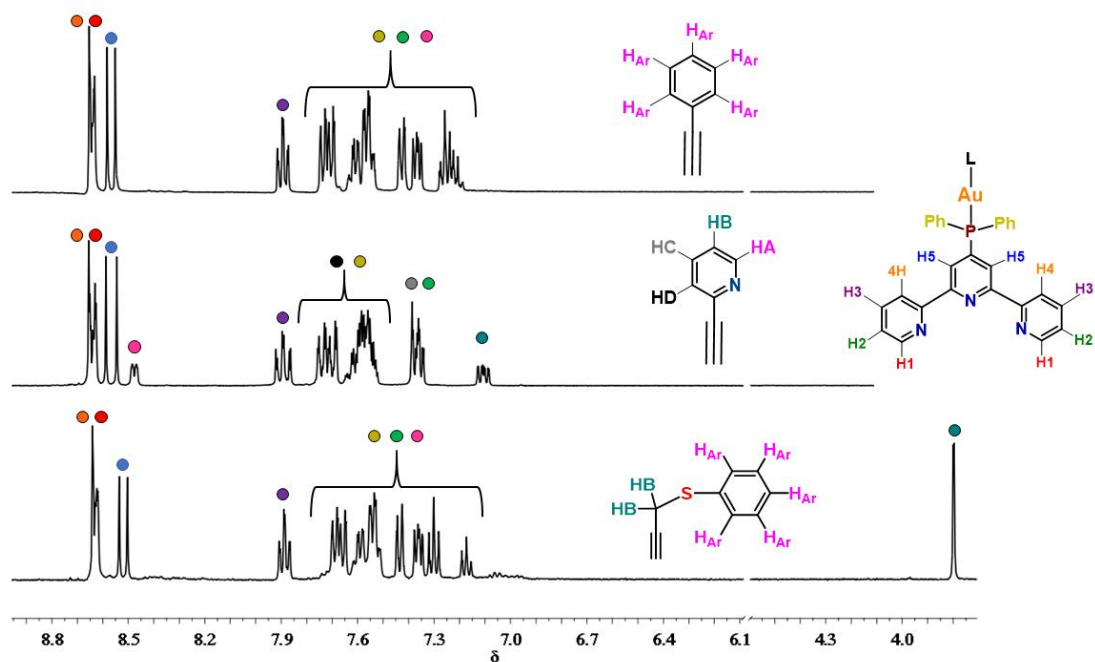


Figura 2.2.3.3: Espectros de RMN de protón de los complejos **42** (arriba), **43** (centro) y **44** (abajo) en $[d_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$.

En los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se observa para los tres casos una señal alrededor de 42 ppm ($\delta = 42.17$ (**42**), $\delta = 42.24$ (**43**) y 41,61 (**44**)), tal como se muestra en la figura 2.2.3.4.

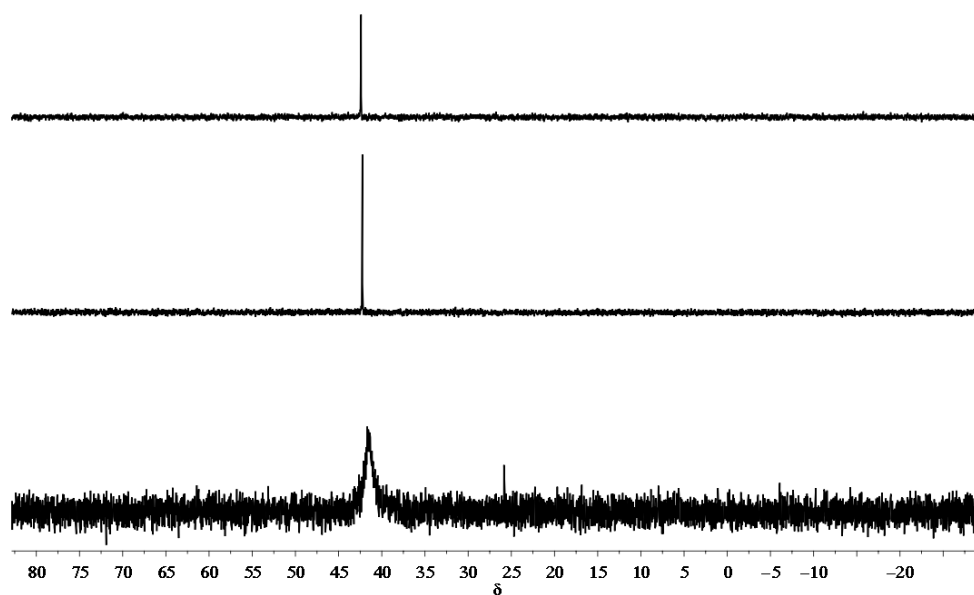
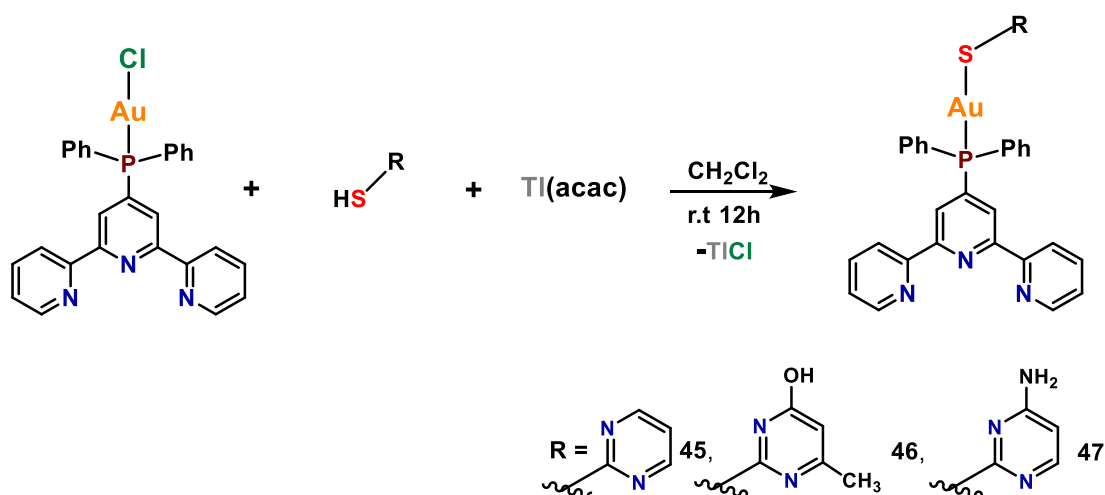


Figura 2.2.3.4: Espectros de RMN fósforo de los complejos **42** (arriba), **43** (centro) y **44** (abajo) en $[d_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$.

También, se han registrado los espectros ESI masa exacta en acetona donde las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. Se han detectado los picos correspondientes a: $[\text{Au}(\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C})(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ (**42**) (donde m/z calculada = 716.1524 y m/z encontrada = 716.1516), $[\text{Au}(\text{Piri}-\text{C}\equiv\text{C})(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ (**43**) (donde m/z calculada = 717.1477 y m/z encontrada = 717.1460) y $[\text{Au}(\text{Ph}-\text{S}-(\text{CH}_2)-\text{C}\equiv\text{C})(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ (**44**) donde m/z calculada = 762.1402 y m/z encontrada = 762.1405.

iv) La síntesis de los complejos de Au(I) en la que se emplean bases nitrogenadas tioladas como ligandos auxiliares se ha llevado a cabo preparando una disolución de acetilacetato de talio en diclorometano y se añadió un equivalente de la base nitrogenada tiolada correspondiente (2-mercaptopirimidina (SH-pyrim), 6-metil-tiouracilo (6-CH₃-2-SH-Ura) ó 2-tiocitosina (2-SH-Cyt)) y un equivalente del complejo $[\text{AuCl}(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})]$ (**41**). Inmediatamente se observa la aparición de un precipitado blanco (TlCl). Transcurridas 12 horas de reacción se filtra la disolución sobre diatomeas para eliminar el TlCl y se evapora el disolvente a mínimo volumen, empleandose *n*-hexano como agente precipitante y obteniéndose los complejos de estequiometría $[\text{Au}(\text{S-pyrim})(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})]$ (**45**), $[\text{Au}(6\text{-CH}_3\text{-2-S-Ura})(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})]$ (**46**) y $[\text{Au}(2\text{-S-Cyt})(4'-\text{PPh}_2\text{-terpy})]$ (**47**) (ver ecuación 2.2.3.4).



Ecuación 2.2.3.4: Síntesis de los complejos 45–47.

Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estequiometrías propuestas.

En sus espectros de infrarrojo se observan las bandas características de los ligandos presentes (ver parte experimental).

Se han registrado los espectros RMN de protón y de fósforo $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **45–47** en cloroformo.

En los espectros de protón de los complejos **45–47** se observan las señales típicas del ligando 4'-PPh₂-terpy junto con las señales correspondientes a los ligandos auxiliares tal y como se muestra en la figura 2.2.3.5.

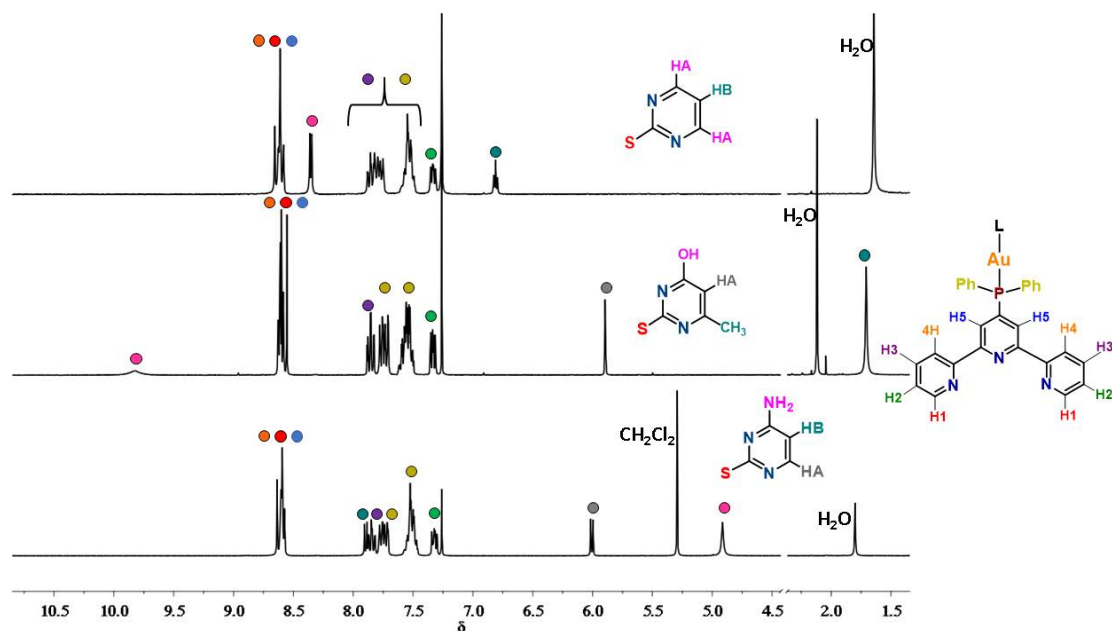


Figura 2.2.3.5: Espectros de RMN de protón de los complejos **45** (arriba), **46** (centro) y **47** (abajo) en [d₃-CH₃Cl].

En los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se observa para los tres casos una señal alrededor de 38 ppm ($\delta = 38.19$ (**45**), $\delta = 37.83$ (**46**) y 37.70 (**47**)), tal y como se muestra en la figura 2.2.3.6.

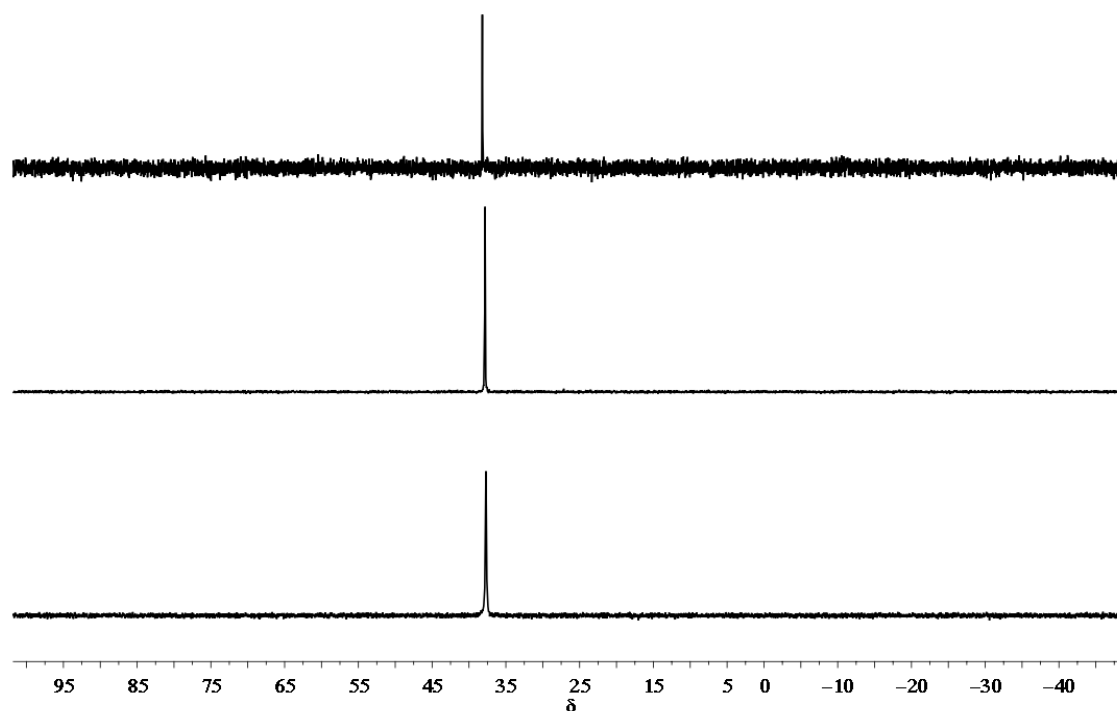


Figura 2.2.3.6: Espectros de RMN fósforo de los complejos **45** (arriba), **46** (centro) y **47** (abajo) en $[d_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2]$.

Además, se han registrado los espectros ESI masa exacta en acetona donde en todos los casos las distribuciones isotópicas encontradas experimentalmente están de acuerdo con las teóricas. Se han detectado los picos correspondientes a $[\text{Au}(\text{S-pyrim})(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ (**45**), donde m/z calculada = 726.1150 y m/z encontrada = 726.1171, $[\text{Au}(6\text{-CH}_3\text{-2-S-Ura})(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ (**46**), donde m/z calculada = 756.1256 y m/z encontrada = 756.1269 y $[\text{Au}(2\text{-S-Cyt})(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ (**47**), donde m/z calculada = 741.1259 y m/z encontrada = 741.1257.

2.2.3. B Estudios de Estabilidad

Como en los casos anteriores se ha evaluado la estabilidad que presentan todos los derivados sintetizados en un entorno que simula el medio biológico. Los estudios se han llevado a cabo por UV-vis y para ello, se ha preparado una disolución de los compuestos en PBS/DMF (10%) y se han registrado los espectros de absorción a distintos tiempos ($t = 0, 24, 48, 72$ y 96 horas). Además, durante ese tiempo la disolución se ha incubado a $37,5$ °C, puesto que es la temperatura a la que posteriormente se realizaran los estudios de citotoxicidad.

Como puede verse en las figuras 2.2.3.7 y 2.2.3.8, donde se muestran los espectros de UV-vis a diferentes tiempos para todos los complejos de Au(I) sintetizados (**39–47**), no se produce ningún cambio en los espectros de absorción de los complejos, por lo que los compuestos se mantienen estables durante 96 horas en un medio que simula el entorno biológico. Así parece razonable plantear que los complejos son estables el tiempo necesario para evaluar su actividad citotóxica.

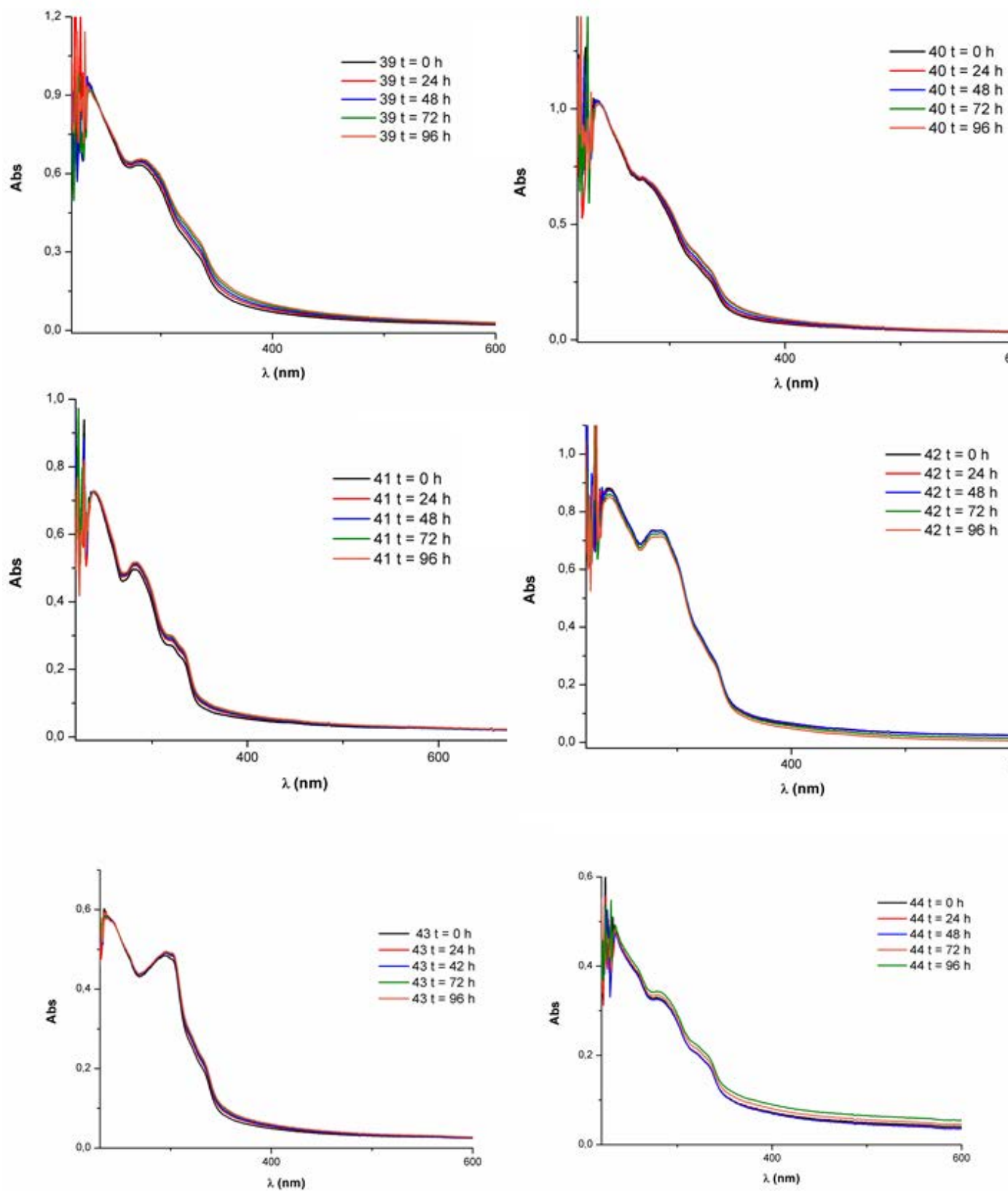


Figura 2.2.3.7: Espectros UV-vis de los complejos 41–44 a distintos tiempos.

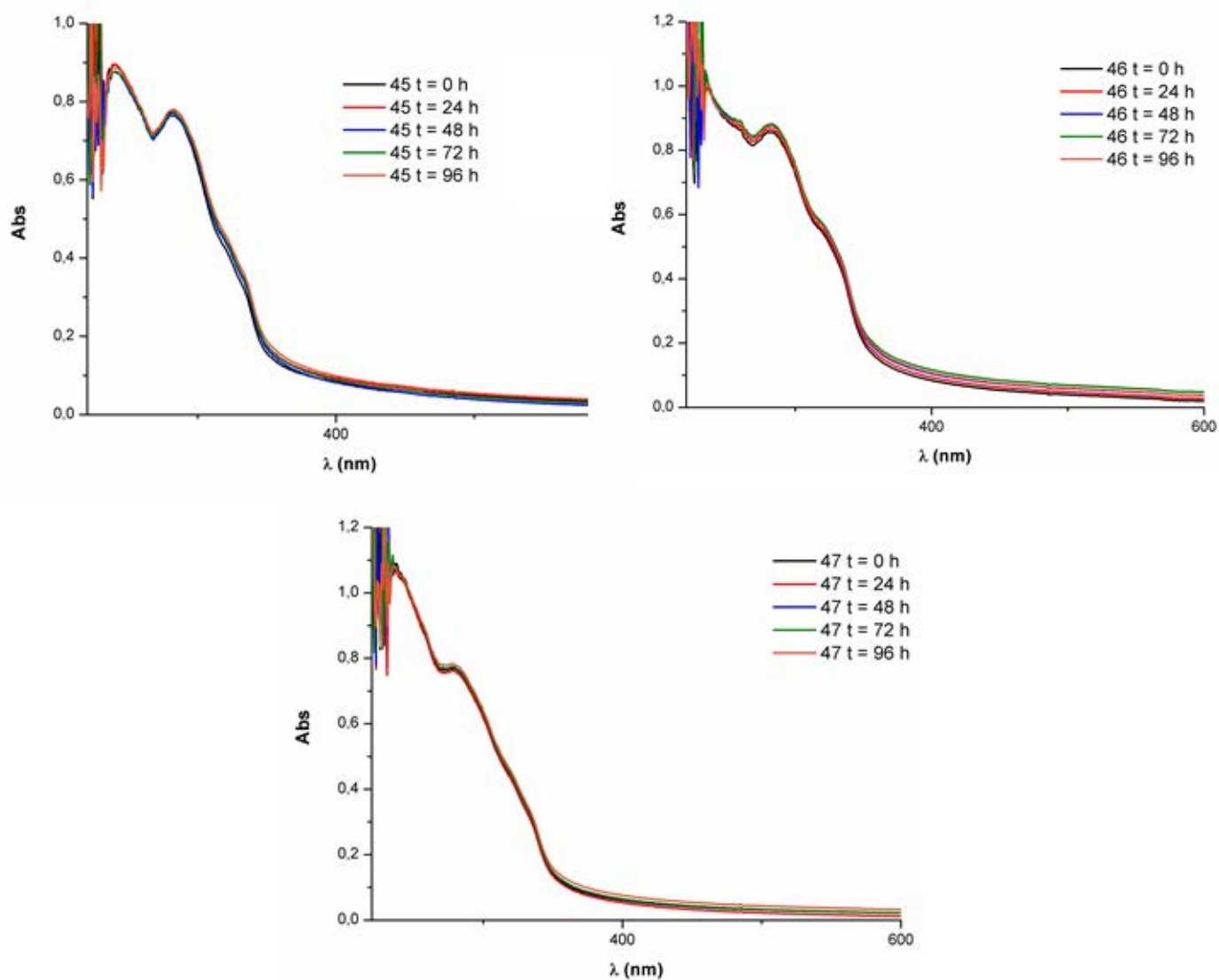


Figura 2.2.3.7: Espectros UV-vis de los complejos 45–47 a distintos tiempos.

2.2.3. C Estudios Biológicos

Estudio de la actividad citotóxica

Para determinar la actividad que presentan los compuestos de Au(I) como agentes anticancerígenos se han llevado a cabo estudios de citotoxicidad.

Como ya se ha comentado anteriormente, una sustancia citotóxica es aquella que destruye o tiene efectos sobre las células de un tejido y conlleva daños que se puedan detectar^[138,139].

Al igual que en el apartado 2.2.2.C todos los estudios de citotoxicidad se han llevado a cabo mediante el método del cristal violeta y se han realizado durante una estancia breve de investigación en el grupo del Prof. Ingo Ott.

Los estudios de citotoxicidad se llevaron a cabo en tres líneas celulares tumorales humanas HT-29 (carcinoma de colon), MCF-7 (cáncer de mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (cáncer de mama independiente de estrógenos).

En la parte experimental se describen con detalle los pasos previos, como el medio de cultivo y la preparación de las células en placas multi-well.

Una vez añadidos los complejos de estudio a diferentes concentraciones y transcurrido el tiempo necesario de incubación (96 horas MCF-7 y MDA-MB-231, ó 72 horas HT-29) se fijan las células con una disolución tamponada de glutaraldehído (PBS + glutaraldehído). Una vez fijadas todas las placas se procede a la tinción de las células con el colorante cristal violeta. Finalmente, se mide la absorbancia de todos los pocillos en un lector multiplacas.

La representación de los porcentajes de viabilidad celular frente a las distintas concentraciones de compuesto permite obtener una gráfica dosis respuesta. A través de dicha grafica es posible calcular el valor de IC₅₀ por interpolación. En la tabla 2.2.3.1 se muestran los resultados obtenidos para los complejos de estudio **39-47** y los valores de IC₅₀ tanto para el auranofin como para el ligando en las tres líneas tumorales. También, se han representado los resultados obtenidos en un gráfico de barras para facilitar la visualización de los resultados obtenidos en una sola figura, tal y como se muestra en la figura 2.2.3.9.

Tabla 2.2.3.1: Resultados análisis de citotoxicidad. *[189]

	Compuesto	IC ₅₀ HT-29	IC ₅₀ MCF-7	IC ₅₀ MDA-MB-231
	Auranofin*	3.79 ± 0.18	2.00 ± 0.05	1.54 ± 0.12
	4'-PPh ₂ -terpy	0.37 ± 0.04	0.39±0.05	0.24±0.10
Fosfinas	39	0.40 ± 0.06	0.43 ± 0.11	0.27 ± 0.01
	40	0.38 ± 0.09	0.50 ± 0.14	0.27 ± 0.01
Cloruro	41	0.41 ± 0.04	0.44 ± 0.08	0.25 ± 0.10
	42	0.37 ± 0.07	0.38 ± 0.11	0.20 ± 0.03
Alquinos	43	0.45 ± 0.15	0.43 ± 0.04	0.28 ± 0.02
	44	0.43 ± 0.06	0.52 ± 0.05	0.31 ± 0.04
	45	0.34 ± 0.05	0.28 ± 0.10	0.20 ± 0.06
Tioles	46	0.42 ± 0.06	0.34 ± 0.09	0.26 ± 0.10
	47	0.40 ± 0.05	0.34 ± 0.14	0.23 ± 0.09

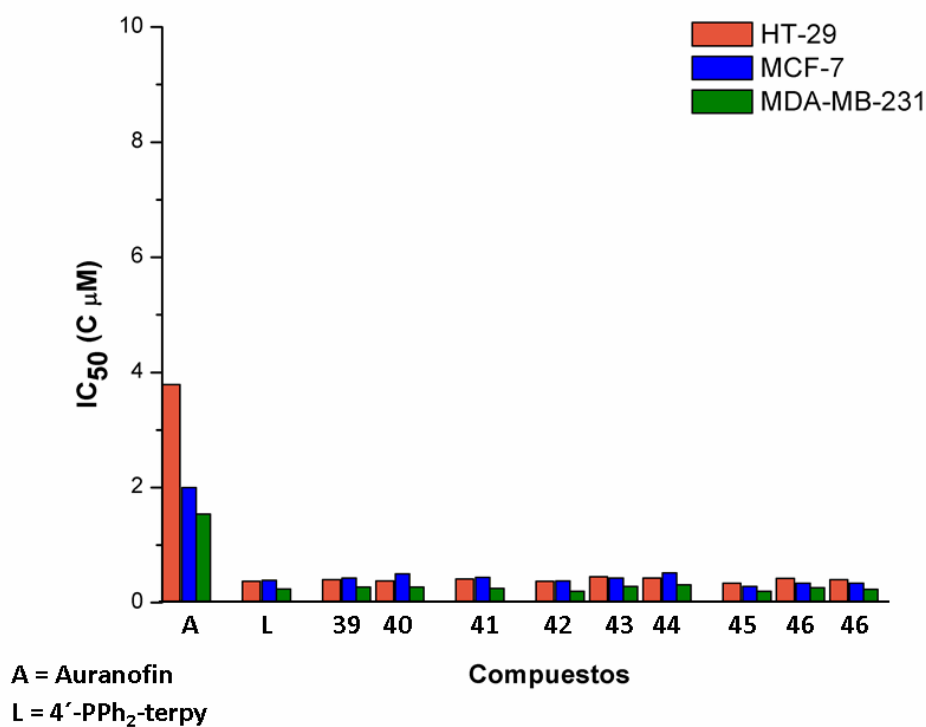


Figura 2.2.3.9: Grafico de barras donde se representan los valores IC₅₀ para los compuestos 39-47, así como el ligando y el auranofin.

Como puede observarse todos los derivados de Au(I) son muy citotóxicos, obteniéndose valores de IC_{50} inferiores a $0.5 \mu M$ para todos los casos y para las tres líneas tumorales estudiadas. No obstante, parece que el empleo de diferentes ligandos auxiliares no provoca cambios significativos en la citotoxicidad que presentan estos derivados. Además, el ligando 4'-PPh₂-terpy también muestra una actividad similar a la de los complejos de estudio.

Sin embargo, sí parece que se observan diferencias entre el uso de las distintas líneas celulares, siendo la línea celular más sensible MDA-MB-231 con valores de IC_{50} cercanos a $0.2 \mu M$. Para las líneas celulares HT-29 y MCF-7 se obtienen valores de IC_{50} muy similares, la concentración necesaria para reducir a la mitad la viabilidad celular se encuentra cercana a $0.4 \mu M$ para todos los casos, es decir, el doble que la obtenida para MDA-MB-231.

Hay que destacar, estos resultados puesto que se han obtenido resultados muy prometedores, ya que los complejos de Au(I) estudiados han mostrado mejores resultados que los observados para el auranofin en las mismas líneas celulares. En concreto, se han obtenido valores de IC_{50} de un orden de magnitud menor para los complejos de Au(I) sintetizados. Además, como se ha comentado, la línea celular más sensible es MDA-MB-231 que corresponde a un carcinoma de mama independiente de estrógenos, este tipo de cáncer de mama no expresa receptores hormonales y es el más agresivo, por lo que hay que resaltar estos resultados en particular.

Estudio de interacción con ADN.

Para llevar a cabo el estudio de interacción con ADN se ha procedido de igual modo que en los casos anteriores. Los estudios de interacción con ADN se han llevado a cabo para los compuestos **40**, **41**, **42** y **45**, así como para el ligando 4'-PPh₂-terpy. Se han elegido estos compuestos dado que son una muestra representativa de los diferentes complejos de oro que se han sintetizado y también se estudia el ligando utilizado, ya que este presenta una actividad similar a la de los complejos.

En la figura 2.2.3.11 se muestran los espectros de UV-vis obtenidos al añadir cantidades crecientes de ADN a las disoluciones de los complejos y en la tabla 2.2.3.2 se recogen los datos extraídos de los espectros de absorción.

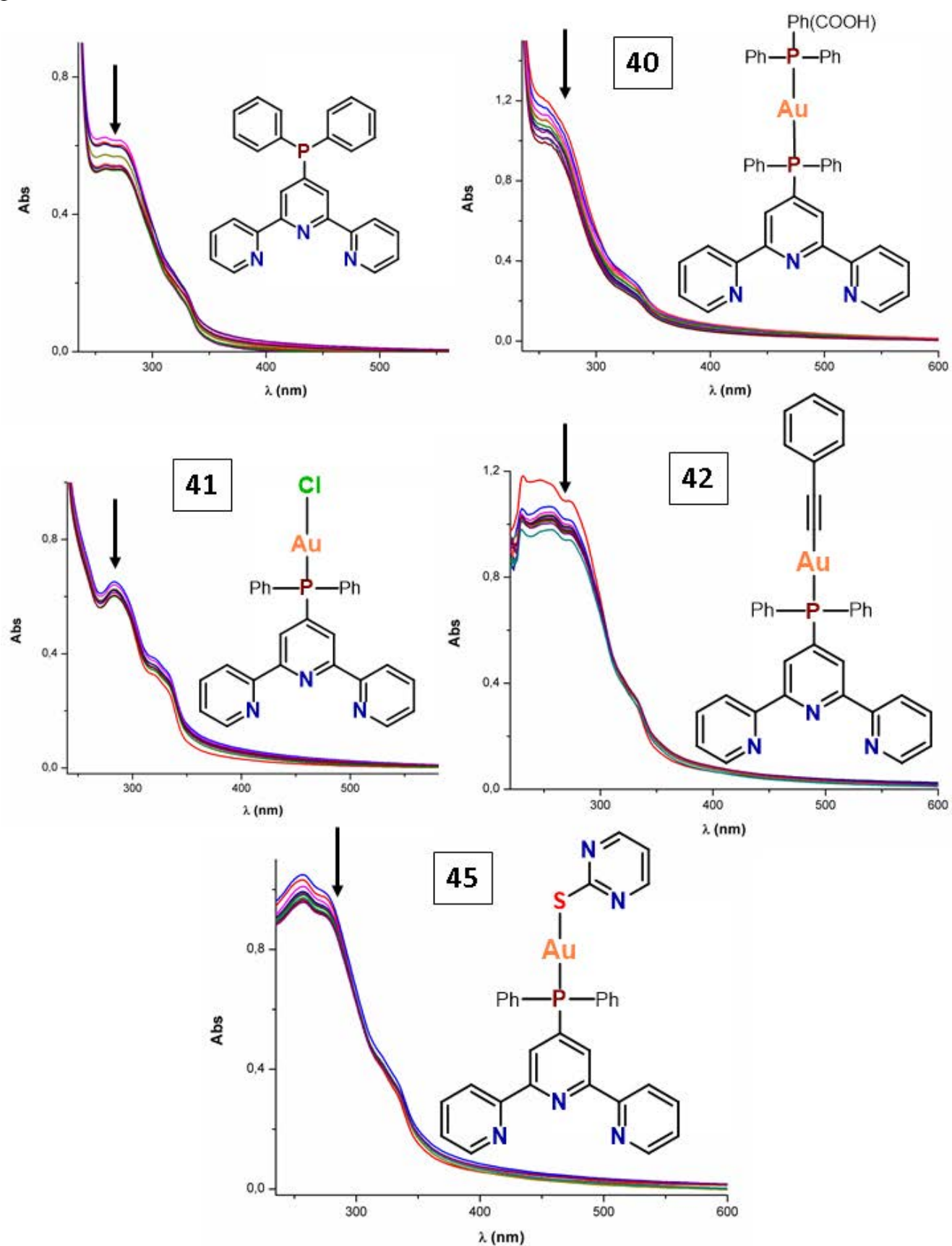


Figura 2.2.3.11: Espectros UV-vis de los complejos 40, 41, 42, 45 y del ligando al añadir cantidades crecientes de ADN.

Tabla 2.2.3.2: Valores de la constante de equilibrio K_b y desplazamiento al rojo para los complejos estudiados.

Complejo	$\lambda_{\text{estudio}}(\text{nm})$	Batocromismo (nm)	$K_b (\text{M}^{-1})$
4'-PPh ₂ -terpy	260	-	5.09×10^4
40	260	-	7.64×10^4
41	284	2	5.70×10^4
42	250	-	1.01×10^7
45	256	3	2.08×10^4

Si nos fijamos en los espectros de absorción (figura 2.2.3.11) y en los datos que se recogen en la tabla 2.2.3.2 se observan que en todos los casos se produce una disminución de la intensidad de la banda para todo el rango de longitudes de onda, y en algunos casos se observa un ligero desplazamiento hacia el rojo (2-3 nm), lo que nos podría estar indicando que los complejos interactúan con el ADN por medio de la intercalación. Como se ha comentado, si el modo de interacción del complejo con el ADN es a través de la intercalación (interacciones débiles entre el ligando y los pares de bases del ADN), la combinación de los electrones π del compuesto junto con los electrones π de las bases nitrogenadas del ADN produce una disminución energética de la transición electrónica $\pi-\pi^*$ y apareciendo el batocromismo, aunque no siempre se observa un desplazamiento hacia el rojo muy acusado^[162]. Por otro lado, el orbital π de los pares de bases del ADN está parcialmente ocupado, por lo que decrece la posibilidad de la transición y tiene lugar el hipocromismo.

En este sentido, es posible extraer la conclusión de que el ligando 4'-PPh₂-terpy es un ligando intercalante, como ya se podía presuponer dadas las características que presenta. De hecho, los complejos que interactúan con el ADN por medio de la intercalación suelen contener ligandos aromáticos planos y multicíclicos, y además, la unión esta favorecida si el ligando contiene heteroátomos debido a la inducción de carácter polar, lo que facilita la entrada en la doble hélice.

En relación al cálculo de la constante de equilibrio tanto para el ligando 4'-PPh₂-terpy como para los complejos **40**, **41** y **45** se obtienen constantes del orden de 10^4 , lo que nos indica una interacción moderada con el ADN; y que el empleo de ligandos auxiliares fosfina, cloruro y tioles parece no afectar al modo de interacción con el ADN; probablemente debido a que estos complejos interactúan con el ADN a través del resto

terpiridina. Sin embargo, para el caso del compuesto **42** se obtiene una constante de interacción del orden de 10^7 , es decir 3 órdenes de magnitud mayor, lo que nos indica una interacción fuerte entre el complejo y el ADN. Además, este valor se encuentra en el rango observado para los agentes intercalantes clásicos como el boruro de etidio entre otros^[190,191]. La diferencia más significativa entre el complejo **42** y los anteriores radica en la planaridad que presenta el ligando auxiliar empleado en este caso (fenilacetileno). Es posible que la mayor planaridad del complejo **42** se traduzca en una mayor inserción entre los pares de bases consecutivos de la doble hélice de ADN, aumentando así el número de interacciones y, por lo tanto, la fortaleza de la interacción ADN complejo.

Gracias a este estudio se puede concluir que los complejos sintetizados son capaces de interaccionar con el ADN. Es decir, esta interacción puede ser uno de los mecanismos de acción de los derivados sintetizados y parte de la citotoxicidad que presentan podría venir inducida por esta interacción. Además, se ha demostrado que algunos complejos de Au(I) interactúan con el ADN o la ADN polimerasa, pero también presentan diferentes blancos como pueden ser diferentes enzimas como la glutatión reductasa o la tiorredoxina reductasa, entre otras.

Dada la complejidad de los sistemas biológicos es muy probable que estos complejos presenten distintas dianas biológicas y que la combinación de los diferentes modos de acción sea la responsable de la actividad citotóxica que presentan dichos derivados.

Estudios inhibición enzimática

Atendiendo al mecanismo de acción de los compuestos de oro, se observó que los complejos tanto de oro(III) como de oro(I) reaccionan rápidamente con tioles de bajo peso molecular como el glutatión (GSH), proteínas (como albúmina o inmunoglobulinas), y enzimas con tioles o selenoles en su centro activo como TrxR (tiorredoxina reductasa), GR (glutatión reductasa), caspasas como la cisteína proteasa, o PTP (proteínas tirosina fosfatasas). El metal se coordina a los sitios activos de estas enzimas, inhibiéndolas o alterando su estructura tridimensional, con lo que se consiguen efectos terapéuticos beneficiosos. Esto se debe a la alta afinidad del Au por el S o Se, con los que forma complejos muy estables^[92].

Los métodos que se utilizan para conocer si un complejo es capaz de inhibir el funcionamiento correcto de las enzimas se basan en la monitorización de la generación

del producto de la reacción enzimática. La tiorredoxina reductasa (TrxR) es un piridín-nucleótido tiol-disulfuro oxidorreductasa que cataliza la reducción de la proteína tiorredoxina (Trx) gracias al NADPH (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato). Por su parte, la tiorredoxina puede transferir sus electrones a diferentes proteínas como por ejemplo peroxirredoxinas o ribonucleótido reductasa, por lo que la TrxR es responsable de multitud de procesos redox como, por ejemplo, protección contra el estrés oxidativo, control de los procesos redox durante la transcripción, entre otros^[193-197].

Como se ha comentado en la introducción general, algunos estudios han demostrado, que la diana biológica principal del auranofin y algunos compuestos de Au(I) es la TrxR. El auranofin inhibe la TrxR con una selectividad aproximadamente 1000 veces mayor que a otras enzimas relacionadas, como por ejemplo la glutatión reductasa^[93]. Son muchos los estudios que han demostrado la gran capacidad que presentan los complejos de oro para inhibir la TrxR^[94]. Estas propiedades inhibitorias subrayan la relevancia de esta enzima en la farmacología de los derivados de oro.

En las regiones tumorales se observan tanto microambientes hipóxicos como estrés oxidativo, debido a que la fase de reoxigenación después de la hipoxia provoca estrés oxidativo. Estas condiciones pueden explicarse en parte por la división descontrolada que presentan las células tumorales que rápidamente supera sus redes vasculares y, por lo tanto, carecen de oxígeno y nutrientes^[192]. Estas regiones a menudo están asociadas con elevados niveles de antioxidantes en particular con miembros del sistema tiorredoxina (Trx), lo que es indicativo de que este sistema juega un papel en la progresión tumoral y la metástasis, dado que la expresión de Trx se induce en respuesta a estas dos condiciones, lo que enfatiza aún más el papel que desempeña el sistema Trx en los cánceres.

Por este motivo se han llevado a cabo estudios de inhibición de la TrxR y, para ello se han seleccionado los complejos **40**, **41**, **42** y **45**, así como el ligando 4'-PPh₂-terpy.

Dicho ensayo se basa en la incubación de la enzima en presencia del compuesto que se está estudiando. Es importante la adición de un tampón para controlar el pH, ya que las enzimas son muy sensibles a los cambios de pH y esto puede disminuir su actividad falseando los resultados.

Para llevar a cabo el estudio de inhibición enzimática se prepara una disolución de la enzima TrxR en agua a una concentración de 2 U/ml. Las disoluciones de los complejos se preparan en tampón PBS y DMF (1%).

En una placa de 96 pocillos se prepara un control al que se añaden 25 μL de enzima y 25 μL de PBS más DMF (1%). Para evaluar la inhibición que provocan los complejos de estudio se añaden 25 μL de una disolución de los compuestos de estudio a una determinada concentración en PBS más DMF al 1%. También, es necesario un blanco donde se añade 50 μL de PBS más DMF (0.5%). En la figura 2.2.3.12 se muestra un esquema de la distribución de la placa *multi-well* en la que se ha llevado a cabo el estudio de inhibición enzimática. Una vez preparada la placa se deja incubar con agitación moderada a 37 $^{\circ}\text{C}$ durante 75 minutos.

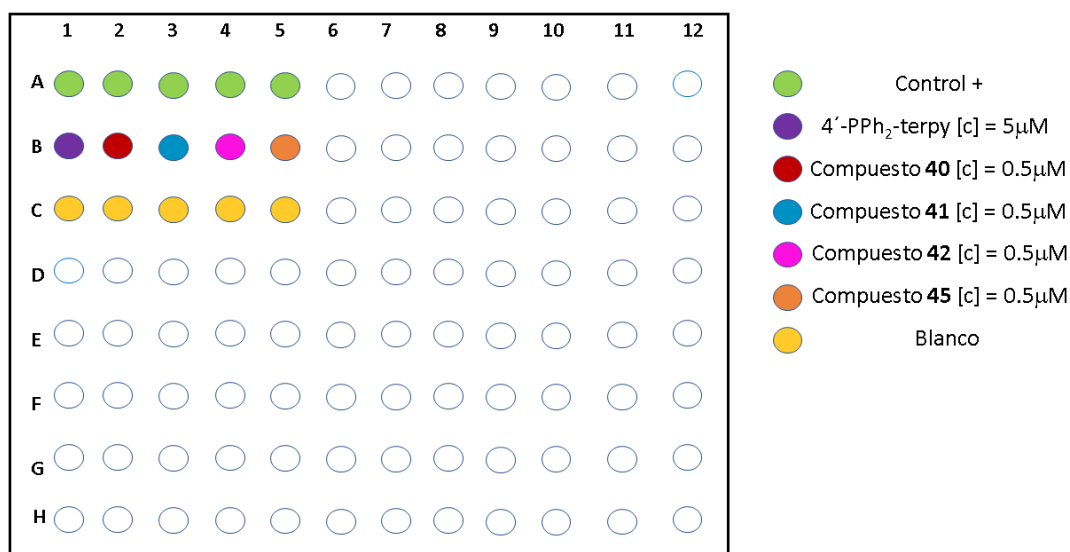
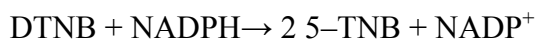


Figura 2.2.3.12: Distribución de la placa *multi-well* para la determinación de la actividad enzimática.

Transcurrido el periodo de incubación (75 minutos), se adicionan 225 μL de mezcla de reacción que contiene a la coenzima NADPH (ver parte experimental), que actúa como agente reductor; la reacción se inicia con la adición del sustrato DTNB (ácido ditio-bis-2-nitrobenzénico) que se transforma en 5-TNB (ácido 5-tio-2-nitrobenzoico).



Con la monitorización de la formación de 5-TNB (compuesto que presenta una coloración amarilla) se determina como afecta a la actividad enzimática la presencia del complejo que se está estudiando. Para ello se usa un lector de microplacas a 405 nm donde se realizan 10 medidas a intervalos de 35 segundos.

El aumento de la concentración de 5-TNB sigue una tendencia lineal (representación de la absorbancia frente a los ciclos), y la actividad enzimática se calcula con la pendiente de la recta correspondiente al complejo de estudio y al control, tal y como muestra la siguiente ecuación.

$$A_{enzimatica} = \frac{Pendiente_{Complejo}}{Pendiente_{Control}} \times 100$$

El estudio de inhibición enzimática del ligando 4'-PPh₂-terpy se llevó a cabo a una concentración de 5 μM y se obtuvo una actividad enzimática del 89.39 % ± 10.27, es decir, el ligando 4'-PPh₂-terpy apenas inhibe el funcionamiento de la TrxR.

Este mismo estudio se realizó para los complejos de Au(I) **40**, **41**, **42** y **45** a una concentración 10 veces menor (0.5 μM). Estos complejos proporcionan una elevada inhibición enzimática, con valores por debajo del 50% respecto a la actividad enzimática, obteniéndose los resultados que se muestran en la figura 2.2.3.13

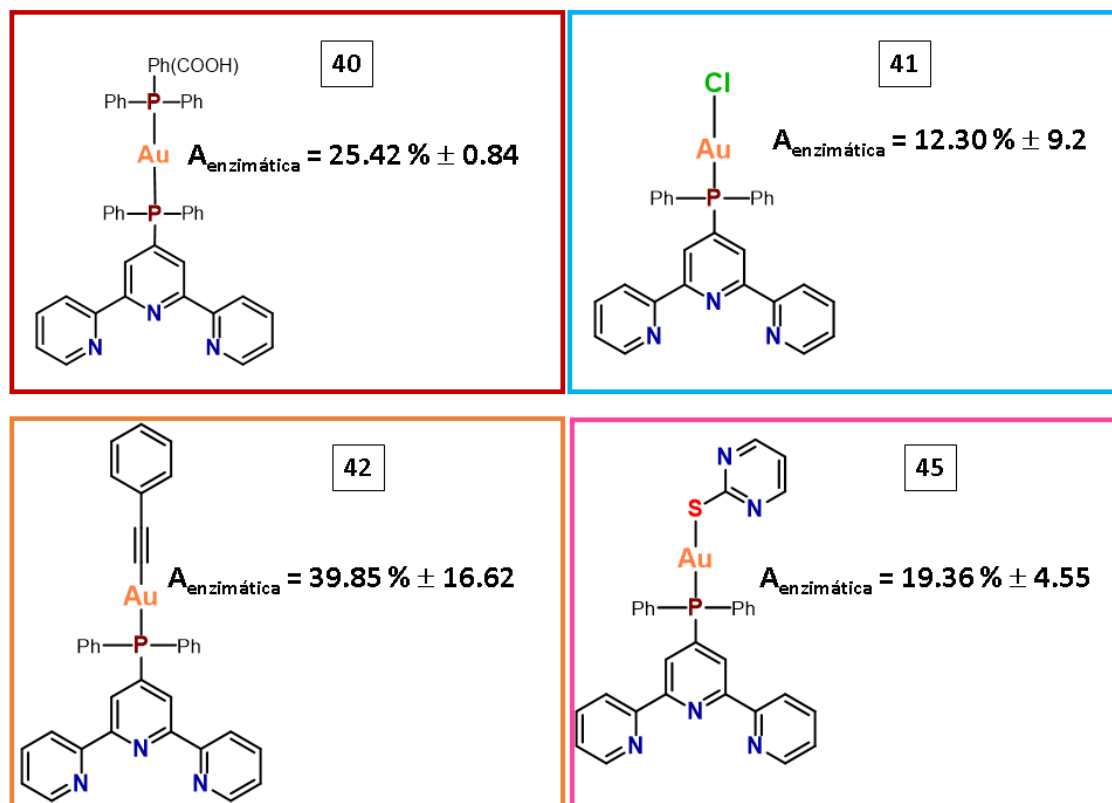


Figura 2.2.3.13: Resultados obtenidos para el estudio de inhibición enzimática.

Se observan diferencias significativas entre el uso de los diferentes ligandos auxiliares, siendo el grupo funcional alquino el que menor inhibición provoca, obteniéndose una actividad enzimática del $39.85\% \pm 16.72$; a continuación, el grupo fosfina con una actividad enzimática del $25.42\% \pm 0.84$. Los grupos funcionales cloruro y tiol son los que mayor inhibición enzimática presentan con una actividad enzimática de $12.30\% \pm 9.20$ y $19.36\% \pm 4.55$, respectivamente.

Por lo que, podemos establecer una relación entre el ligando auxiliar utilizado y la inhibición enzimática observada:

Alquino < Fosfina < Tiol < Cloruro

Siendo, el grupo funcional alquino el que menor inhibición produce y el grupo cloruro el más activo respecto a la inhibición enzimática.

Puesto que el grupo funcional cloruro es el que mejores resultados proporciona, se ha procedido al cálculo de la concentración necesaria para inhibir al 50% de la actividad enzimática (IC_{50}). Para ello, se ha llevado a cabo el mismo procedimiento explicado anteriormente, monitorizando la formación del producto de reacción enzimática 5-TNB, pero exponiendo a la enzima a diferentes concentraciones de compuesto, donde se ha empleado un rango de concentraciones de 0.0125 a 0.75 μM .

La representación de los porcentajes de actividad enzimática frente a las distintas concentraciones de compuesto permite obtener una gráfica dosis respuesta. A través de dicha gráfica es posible calcular el valor de IC_{50} por interpolación (ver figura 2.2.3.14)

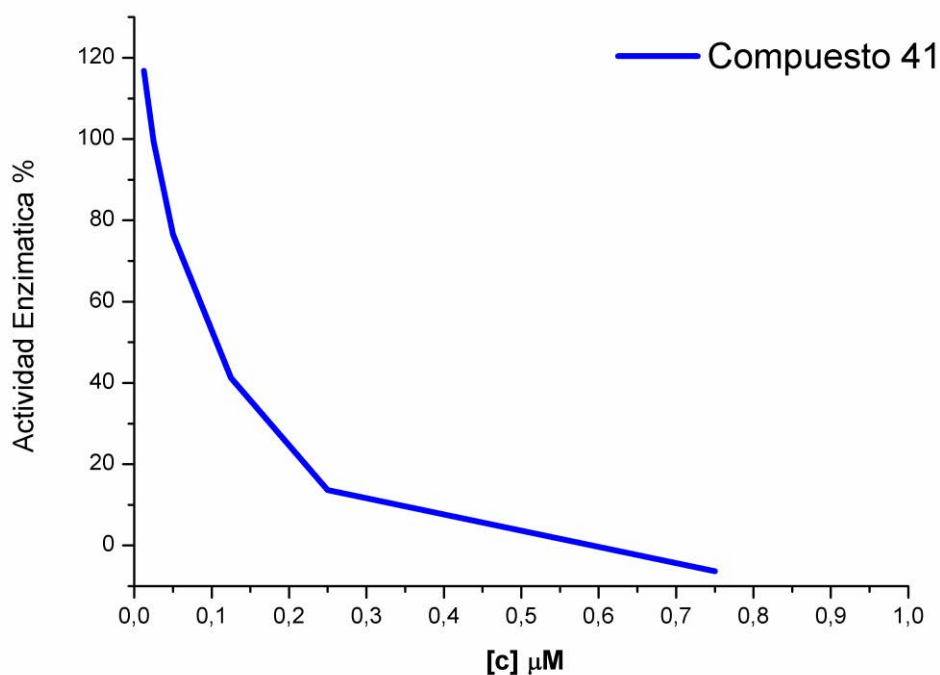


Figura 2.2.3.14: Gráfica dosis respuesta inhibición enzimática para el compuesto **41**.

Como puede verse en la gráfica al aumentar la concentración del compuesto disminuye la actividad enzimática, como era de esperar, obteniéndose un valor de $IC_{50} = 0.085 \pm 0.029 \mu\text{M}$. Este dato confirma la gran inhibición que produce el complejo **41** de la enzima TrxR obteniéndose un valor similar al observado para el auranofin $IC_{50} = 0.093 \pm 0.009 \mu\text{M}$ ^[189], compuesto que ha demostrado una gran selectividad frente a la inhibición del sistema Trx.

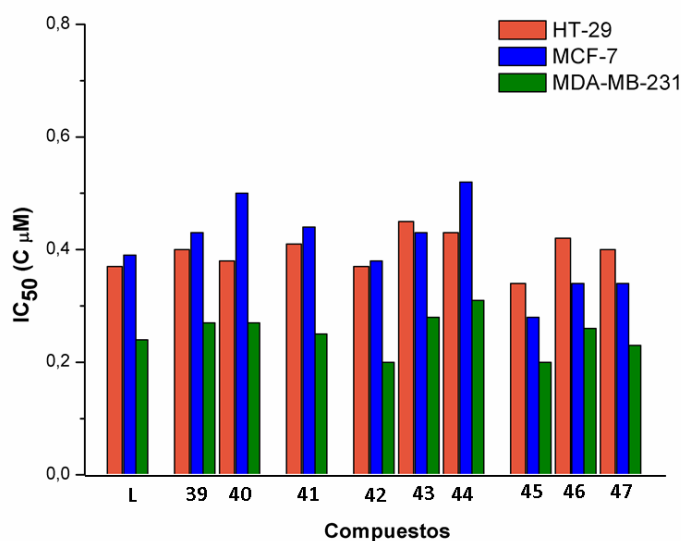
A la vista de los resultados obtenidos puede concluirse que los compuestos de Au(I) sintetizados son muy activos frente a la inhibición de la TrxR, lo que afectará en gran medida a la viabilidad celular. Como hemos mencionado anteriormente la TrxR regula el funcionamiento redox de la célula e interviene en procesos muy importantes para el desarrollo celular, por lo que parte de la citotoxicidad observada probablemente se deba a esta inhibición. Hay que tener en cuenta que, debido a la complejidad de los sistemas biológicos, es posible que estos complejos presenten diferentes dianas biológicas, y que la combinación de todos los mecanismos de acción será la responsable de la citotoxicidad que presentan estos derivados.

En la tabla 2.2.3.3 se muestran los datos de interacción con el ADN y los resultados de inhibición enzimática, y en la figura 2.2.3.15 se muestran los resultados de citotoxicidad.

Tabla 2.2.3.3: Resultados obtenidos en los estudios de interacción con ADN y actividad enzimática.

Complejo	Interacción ADN	Actividad Enzimática	
	K_b (M^{-1})	[c] (μM)	$A_{enzimática}$ (%)
40	7.64 x 10 ⁴	0.5	25.42 ± 0.84
41	5.70 x 10 ⁴	0.5	12.30 ± 9.2
42	1.01 x 10 ⁷	0.5	39.85 ± 16.62
45	2.08 x 10 ⁴	0.5	19.36 ± 4.55

Verde: Elevada interacción/inhibición; **Rojo:** Menor interacción/inhibición.



L = 4'-PPh₂-terpy

Figura 2.2.3.15: Valores de IC₅₀ obtenidos para los complejos de Au(I) representados en un gráfico de barras.

Parece que tanto el ADN como la TrxR son dianas biológicas muy importantes en cuanto al mecanismo que presentan estos derivados. Como puede observarse en la tabla 2.2.3.3 los complejos que mayor inhibición enzimática provocan presentan menor interacción con el ADN y viceversa, compensando así la citotoxicidad que presentan los complejos, que como puede observarse en la figura 2.2.3.15, es muy similar en todos los casos. Por

ejemplo, en el caso del complejo **42** es donde mejor se observa esta relación con una constante de interacción con el ADN del orden de 10^7 (la más alta) y un porcentaje de actividad enzimática de $39.85 \pm 16,62$ (el que menor inhibición provoca).

PARTE
EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

1. Técnicas instrumentales y espectroscópicas

1.1. Análisis Elemental.

Los análisis elementales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre de todos los productos descritos en la presente memoria se han realizado en un microanalizador Perkin-Elmer 240B.

1.2. Espectros de Infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum two con un accesorio ATR, que cubre los rangos 4000-400 cm^{-1} .

1.3. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, se han registrado en espectrómetros Bruker ARX 300 o Bruker Avance 400, utilizando $\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{d}_6\text{-acetona}$, $\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, $\text{d}_8\text{-THF}$ o $\text{d}_6\text{-DMSO}$ como disolvente, y con las referencias externas SiMe_4 para ^1H , CCl_3F para ^{19}F y H_3PO_4 (85%) para $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Los experimentos RMN-PSGE de ^1H han sido llevados a cabo en un espectrómetro Bruker Avance 400 equipado con una sonda BBI H-BB Z-GRD sin giro a 298, 280, 253, 233 y 213 K. La secuencia de pulsos empleada para este tipo de experimentos de difusión ha sido la denominada Double STE, con el programa de pulsos dstegp3s, donde el gradiente de campo magnético varía linealmente a lo largo del eje z. La secuencia se compone de pulsos de 90° . Los gradientes poseen una duración de 2ms (δ), un tiempo de difusión de Δ (d20) variable 100 ms a T = 298 y 280 K y 200 ms para 253, 233 y 213 K y su amplitud va variando a lo largo del experimento. Los espectros han sido adquiridos empleando 40 puntos.

Las gráficas exponenciales de I versus G se ajustaron utilizando un algoritmo de regresión exponencial estándar implementado en el software TOPSPIN.

1.4. Espectros de masas.

Las mediadas de los espectros de masas se han llevado a cabo en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (TOF: *Time of Flight*), Microflex de Bruker con ionización MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*), siendo el láser empleado para esta ionización un láser de nitrógeno con una energía de 337 nm y empleando las matrices ditranol (DIT) o 11-diciano-4-tert-butilfenil-3-metilbutadieno (DCTB).

También se ha empleado un espectrómetro de masas híbrido cuadruplo-tiempo de vuelo, microTOF-Q de Bruker con ionización ESI.

1.5. Difracción de Rayos X

La toma de datos de monocristales de los compuestos presentados en esta Memoria ha sido realizada en un equipo de difracción Nonius Kappa CCD equipado con un controlador de baja temperatura Oxford Instruments. La resolución de las estructuras se ha llevado a cabo con el programa SHELX97^[198] integrado en el paquete WinGX^[199], mientras que para su presentación se han empleado el programa Mercury. Para todos los compuestos se ha empleado una radiación monocromática de molibdeno (Mo K_α) con una longitud de onda de 0.71073 Å.

A continuación, se detallan las ecuaciones para el cálculo de los parámetros que dan idea de la bondad de los modelos:

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_0^2 - \bar{F}_0^2|}{\sum [F_0^2]}$$

$$R(F) = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

$$\omega R(F^2) = \left\{ \frac{\sum [\omega (F_0^2 - F_c^2)^2]}{\sum [\omega (F_0^2)^2]} \right\}^{1/2}; \quad \omega^{-1} = \sigma^2(F_0^2) + (aP)^2 + bP, \text{ donde}$$

$$P = \frac{[F_0^2 + 2F_c^2]}{3}, \text{ a y b son constantes ajustadas por el programa}$$

$$\text{Goof} = S = \left\{ \frac{\sum [\omega (F_0^2 - F_c^2)]}{(n - p)} \right\}^{1/2}$$

(n = número de datos, p = número de parámetros).

1.6. Espectros de absorción UV-Vis

Los espectros de absorción UV-Vis en disolución se han registrado con un espectrofotómetro Hewlett Packard 8453 Diode Array y un espectrómetro Shimadzu UV-3600.

Para llevar a cabo las medidas de los espectros UV-Vis en estado sólido se ha empleado un espectrómetro Shimadzu UV-3600 con un accesorio Harrick Praying Mantis. Las muestras se preparan mezclando los correspondientes compuestos con KBr. Para obtener los valores de absorbancia se recalculan los valores mediante la función Kubelka-Munk.

1.7. Espectros de luminiscencia. Determinación de tiempos de vida de emisión

Las medidas de luminiscencia en estado estacionario se registraron con un espectrofluorímetro Jobin-Yvon Horiba Fluorolog 3-22 Tau-3. Para las medidas de tiempos de vida con la técnica Single Photon Counting, se emplearon como instrumentación adicional un Datastation HUB, nanoLEDs de distintas longitudes de onda y el software DAS6. El ajuste de los datos se realizó empleando el software Jobin-Yvon y el programa Origin 8.

1.8. Medidas de conductividad

Las medidas de conductividad se han llevado a cabo con un conductímetro Crison Basic 30 y con un sistema de refrigeración por inmersión JULABO FT902 para controlar la temperatura. Las medidas se han llevado a cabo en disoluciones de CH_3CN a diferentes concentraciones (2×10^{-3} , 1.5×10^{-3} , 1×10^{-3} , 7×10^{-4} , 5×10^{-4} M) y diferentes temperaturas 298, 293, 288, 283, 280, 273 y 263 K.

2. Síntesis de reactivos

Los productos de partida empleados en este trabajo han sido adquiridos en Sigma-Aldrich, Fluka o Alfa-Aesar, y han sido empleados tal y como se recibieron.

La preparación de los compuestos de partida se ha realizado mediante los métodos expuestos en las referencias bibliográficas.

$\text{NBu}_4[\text{AuR}_2]$ ($\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5, \text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2, \text{C}_6\text{Cl}_5$)^[200, 201].

$4'\text{-CH}_3\text{O-terpy}$ ^[202].

ClAuPR_3 ($\text{R} = \text{Ph}, \text{Me}$)^[203, 204].

$\text{ClAuPPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})$ ^[187].

La preparación de los compuestos de partida se ha realizado modificando los métodos expuestos en las referencias bibliográficas.

$4'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ ^[178].

Se prepara una suspensión en CH_3CN (40ml) desoxigenado de KOH (2 g) y K_2CO_3 (5.5g) ambos en exceso y se mantiene en agitación y a reflujo bajo atmosfera inerte durante 1 hora. A continuación, se añade difenilfosfina (PPh_2H) (750 μl 3.7 mmol), la disolución se torna de color naranja debido a la formación del anión $[\text{PPh}_2]^-$, tras 1 hora a reflujo se añade un equivalente del ligando $4'\text{-Cl-terpy}$ (1g 3.7 mmol) y se deja reaccionando durante 15 minutos. Durante el transcurso de la reacción la disolución va perdiendo color hasta la obtención de una disolución incolora. Finalmente, se deja atemperar y se vierte la reacción sobre 80 ml de agua. Inmediatamente, se observa la aparición de un sólido blanco que se filtra y se lava con abundante agua para eliminar el exceso de KOH y K_2CO_3 .

$[\text{AgPPh}_2\text{R}]\text{BF}_4$ ($\text{R} = \text{Ph}$ y $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$), en la bibliografía se encuentra la síntesis de los derivados $[\text{AgPPh}_3]\text{ClO}_4$, $[\text{AgPPh}_3]\text{CF}_3\text{SO}_3$ ^[205, 206].

Sobre una disolución de AgBF_4 (0.2000g 1.03 mmol) en THF (20 ml) se añade un equivalente de la fosfina correspondiente PPh_3 (0.2756 g 1.03 mmol) o $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ (0.3154 g 1.03 mmol). Tras 1 hora de reacción se reduce el volumen al mínimo, con la posterior adición de dietiléter como agente precipitante observándose la aparición de un sólido blanco que se filtra por succión.

3. Síntesis de nuevos compuestos

3.1 Síntesis de $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1)

Se prepara una disolución de AgCF_3SO_3 (0.3854 g, 1.5 mmol) en 20 ml de dietiléter y se añade 1 equivalente del ligando terpy (0.3499 g, 1.5 mmol). Inmediatamente aparece un precipitado blanco y tras 1 hora de reacción se procede a su filtrado, obteniéndose un sólido blanco.

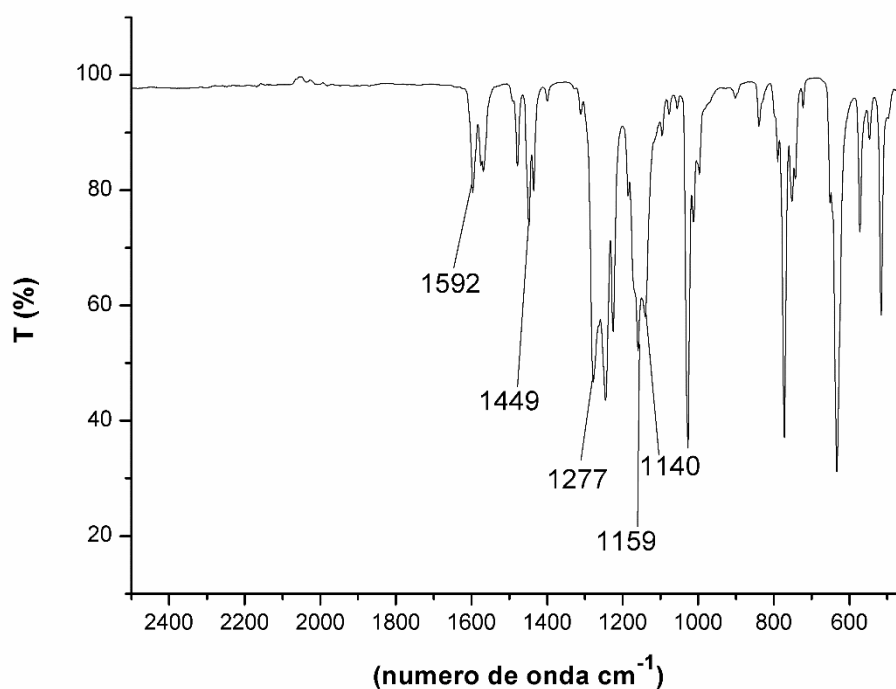
Rendimiento = 94 %

Datos espectroscópicos:

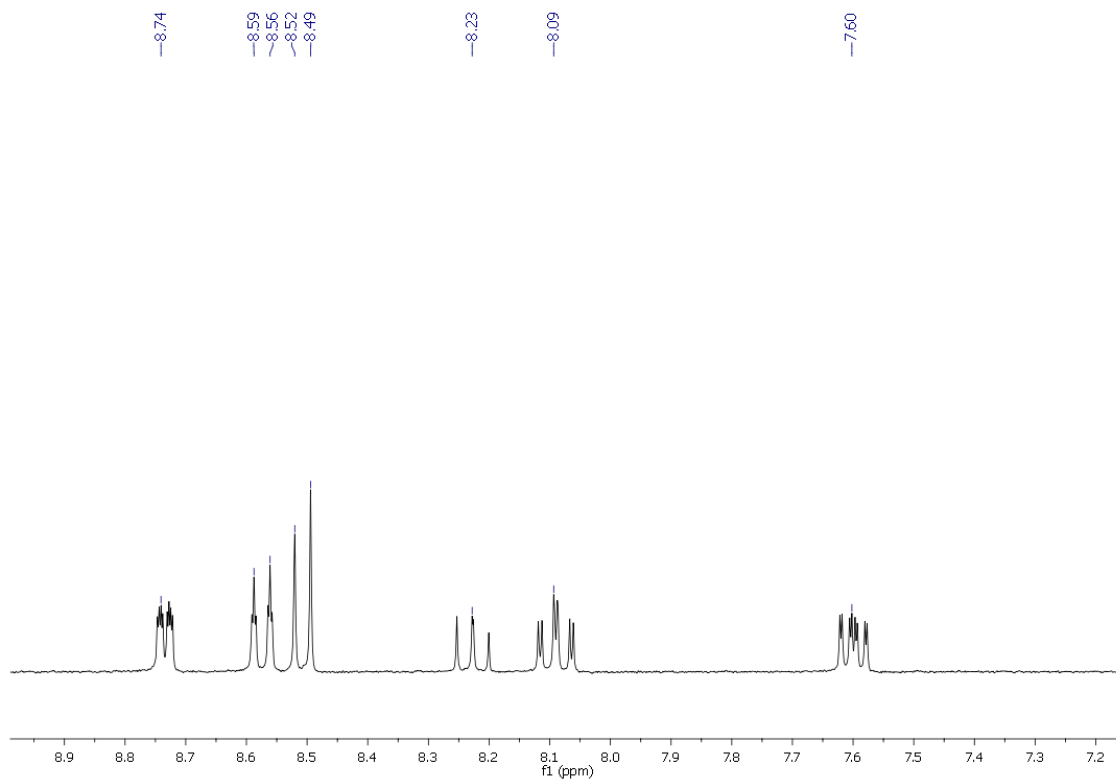
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{Ag}_2\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ (PM = 843.90 g/mol): C 39.20, H 2.26, N 8.57. Obtenidos: C 39.58, H 2.47, N 8.73.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 149$ $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 340$ $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1592 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1449 cm^{-1} , $\nu(\text{F}-\text{CF}_2\text{SO}_3^-)$ 1277 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3)$ $1159, 1140\text{ cm}^{-1}$.



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): δ 8.74 (m, 2H, H1), 8.57 (m, 2H, H4), 8.50 (d, 2H, H5, $^3\text{J}_{\text{H5-H6}} = 7.86$), 8.23 (t, 1H, H6, $^3\text{J}_{\text{H6-H5}} = 7.80$), 8.09 (ddd, 2H, H3, $^3\text{J}_{\text{H3-H2}} \sim ^3\text{J}_{\text{H3-H4}} = 7.71$, $^4\text{J}_{\text{H3-H1}} = 1.79$), 7.60 (ddd, 2H, H2, $^3\text{J}_{\text{H2-H3}} = 7.42$, $^3\text{J}_{\text{H2-H1}} = 4.71$, $^4\text{J}_{\text{H2-H4}} = 1.16$).



Datos estructurales del complejo [Ag₂(terpy₂)](CF₃SO₃)₂ (1).

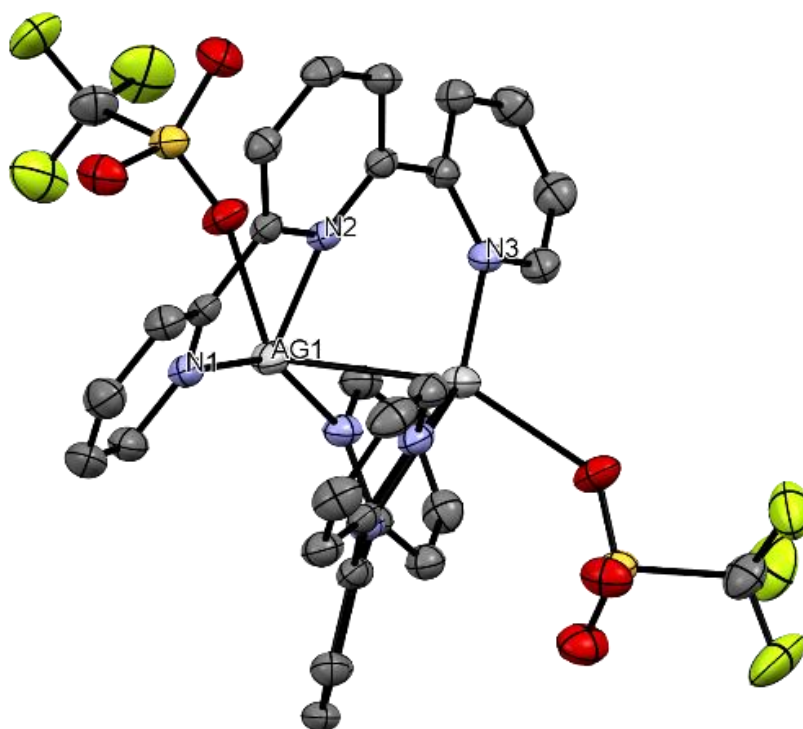
Compuesto 1.

Empirical formula	C ₃₂ H ₂₂ Ag ₂ F ₆ N ₆ O ₆ S ₂
Formula weight	980.41
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/c
Unit cell dimensions	a = 7.2830(2) Å a = 90°. b = 28.0359(14) Å b = 100.202(3)°. c = 16.9460(9) Å g = 90°.
Volume	3405.4(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.912 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.361 mm ⁻¹
F(000)	1936
Crystal size	0.4 x 0.2 x 0.15 mm ³
Theta range for data collection	2.933 to 27.486°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -36 ≤ k ≤ 36, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	25808
Independent reflections	3901 [R(int) = 0.0548]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3901 / 0 / 245
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0281, wR2 = 0.0595
R indices (all data)	R1 = 0.0437, wR2 = 0.0641
Extinction coefficient	0.00021(8)
Largest diff. peak and hole	0.384 and -0.460 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-Ag(1)#1	2.9412(4)	Ag(1)-N(2)	2.4510(18)
Ag(1)-N(1)	2.270(2)	Ag(1)-N(3)	2.223(2)

Estructura molecular compuesto **1**



3.2 Síntesis de $[\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (2)

Se disuelve la sal de plata AgCF_3SO_3 (0.3854 g, 1.5 mmol) en 20 ml de dietiléter y se añade 1 equivalente del ligando 4'-Cl-terpy (0.402 g, 1.5 mmol). Inmediatamente aparece un precipitado blanco y tras 1 hora de reacción se procede a su filtrado, obteniéndose un sólido blanco.

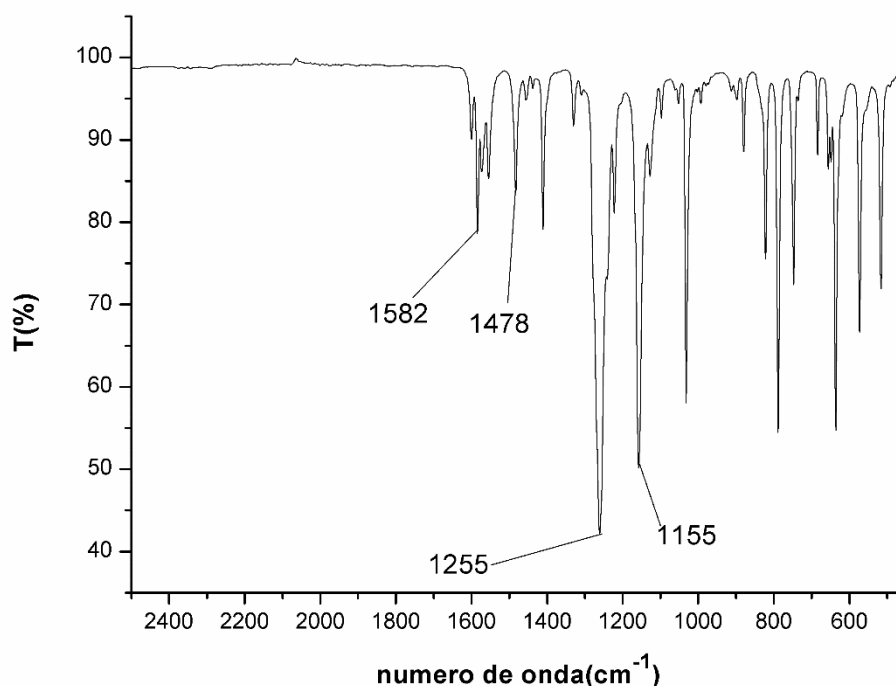
Rendimiento = 92 %

Datos espectroscópicos:

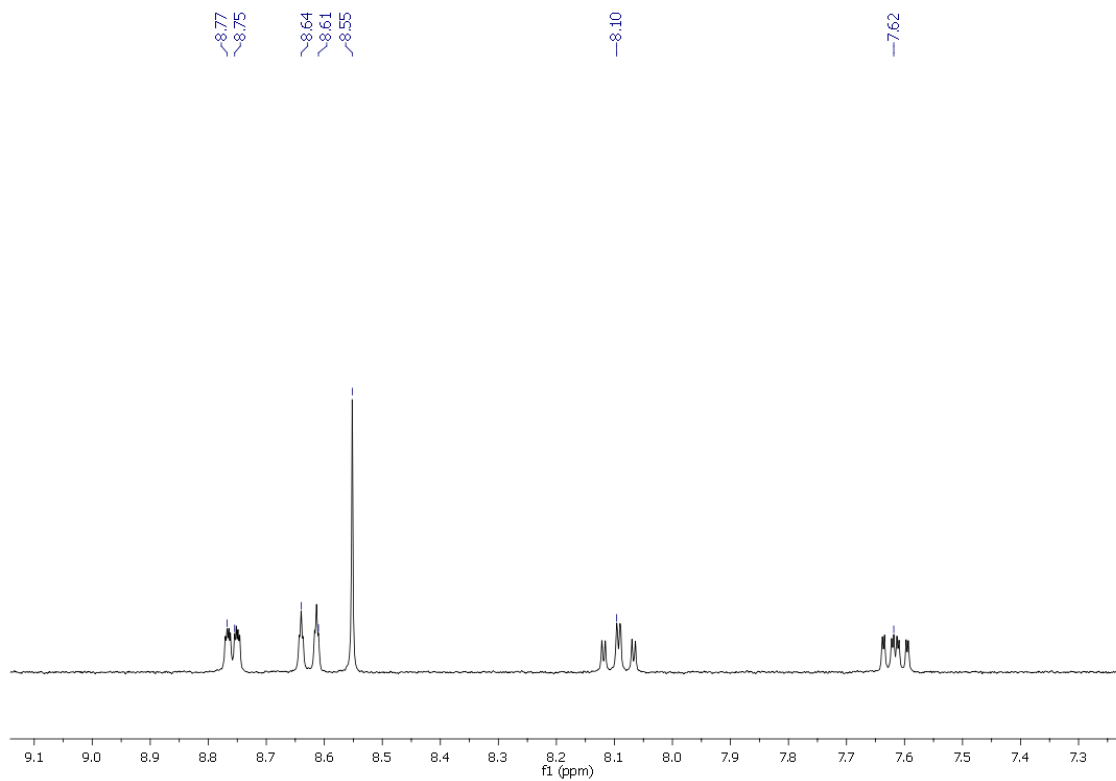
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{Ag}_2\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ (PM = 1049.30 g/mol): C 36.63, H 1.92, N 8.01. Obtenidos: C 36.94, H 1.79, N 8.11.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 149$ $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 376$ $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1582 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1478 cm^{-1} , $\nu(\text{F}-\text{CF}_2\text{SO}_3^-)$ 1255 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3)$ 1155 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): δ 8.76 (m, 2H, H1), 8.63 (m, 2H, H4), 8.55 (s, 2H, H5), 8.10 (ddd, 2H, H3, $^3\text{J}_{\text{H3-H2}} \sim ^3\text{J}_{\text{H3-H4}} = 7.75$, $^4\text{J}_{\text{H3-H1}} = 1.68$), 7.60 (ddd, 2H, H2, $^3\text{J}_{\text{H2-H3}} = 7.62$, $^3\text{J}_{\text{H2-H1}} = 4.71$, $^4\text{J}_{\text{H2-H4}} = 1.26$).



3.3 Síntesis de $[\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (3)

Se prepara una disolución en 20 ml de dietiléter de la sal de plata AgCF_3SO_3 (0.3854 g, 1.5 mmol) y se añade 1 equivalente del ligando 4'- $\text{CH}_3\text{O-terpy}$ (0.395 g, 1.5 mmol). Inmediatamente aparece un precipitado blanco y tras 1 hora de reacción se procede a su filtrado, obteniéndose un sólido blanco.

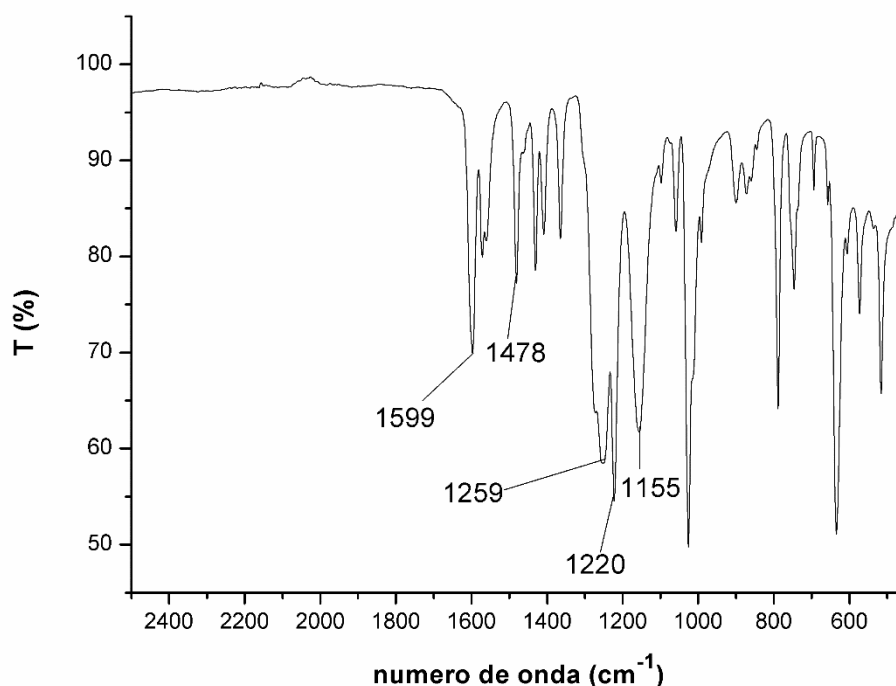
Rendimiento = 95 %

Datos espectroscópicos:

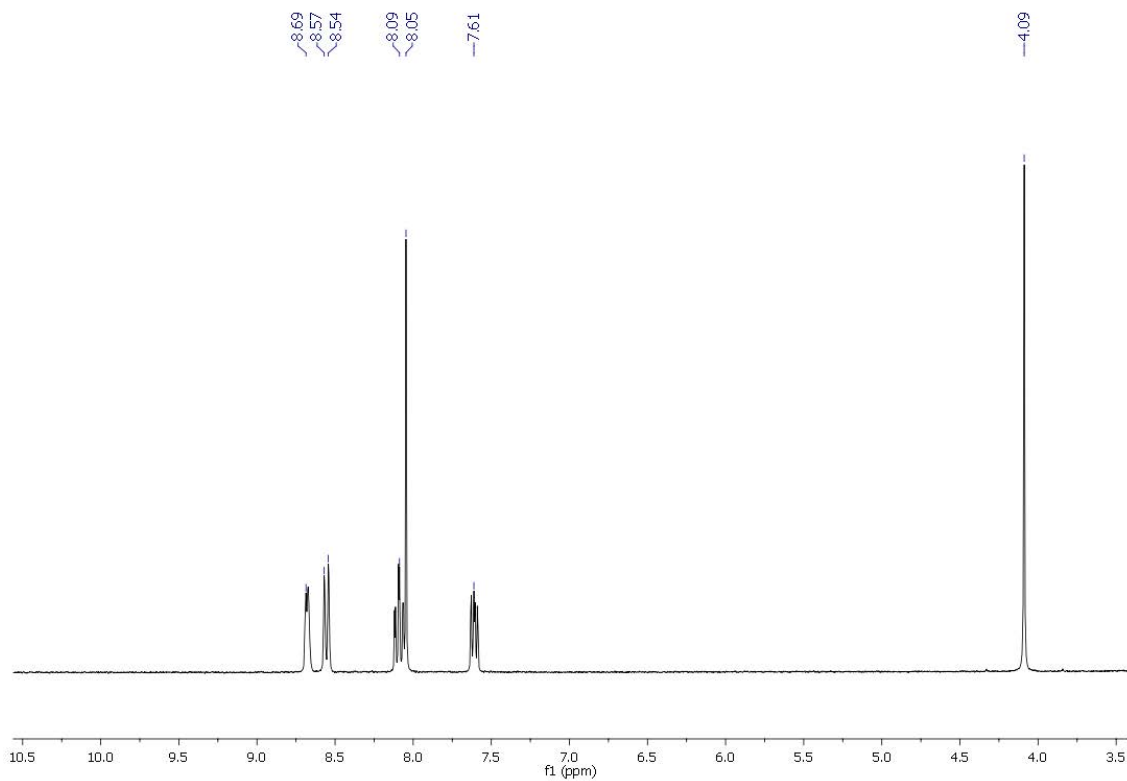
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Ag}_2\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2$ (PM = 1040.46 g/mol): C 39.25, H 2.522, N 8.07. Obtenidos: C 39.44, H 2.73, N 8.16.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 149$ $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 370$ $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1599 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1478 cm^{-1} , $\nu(\text{F}-\text{CF}_2\text{SO}_3^-)$ 1259 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1220 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3)$ 1155 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): δ 8.69 (m, 2H, H1), 8.55 (m, 2H, H4), 8.09 (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.55$, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.72$), 8.05 (s, 2H, H5), 7.61 (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7.68$, $^3J_{\text{H2-H1}} = 4.53$, $^4J_{\text{H2-H4}} = 1.36$), 4.09 (s, 3H, CH_3O).



3.4 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)\text{Ag}(\text{terpy})]_n$ (**4**)

Polimorfo $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]_n$ (**4a**)

A una suspensión de $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1000 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]$ (0,1547 g, 0,2 mmol). Inmediatamente se observa la aparición de una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la adición de n-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

Rendimiento = 69 %

Polimorfo $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)\text{Ag}(\text{terpy})]_n$ (**4b**)

Se prepara una suspensión del complejo **4a** (0,0280 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) se filtra, se concentra la disolución a vacío y se recristaliza a 280K. Después de 24 horas se obtienen cristales amarillos.

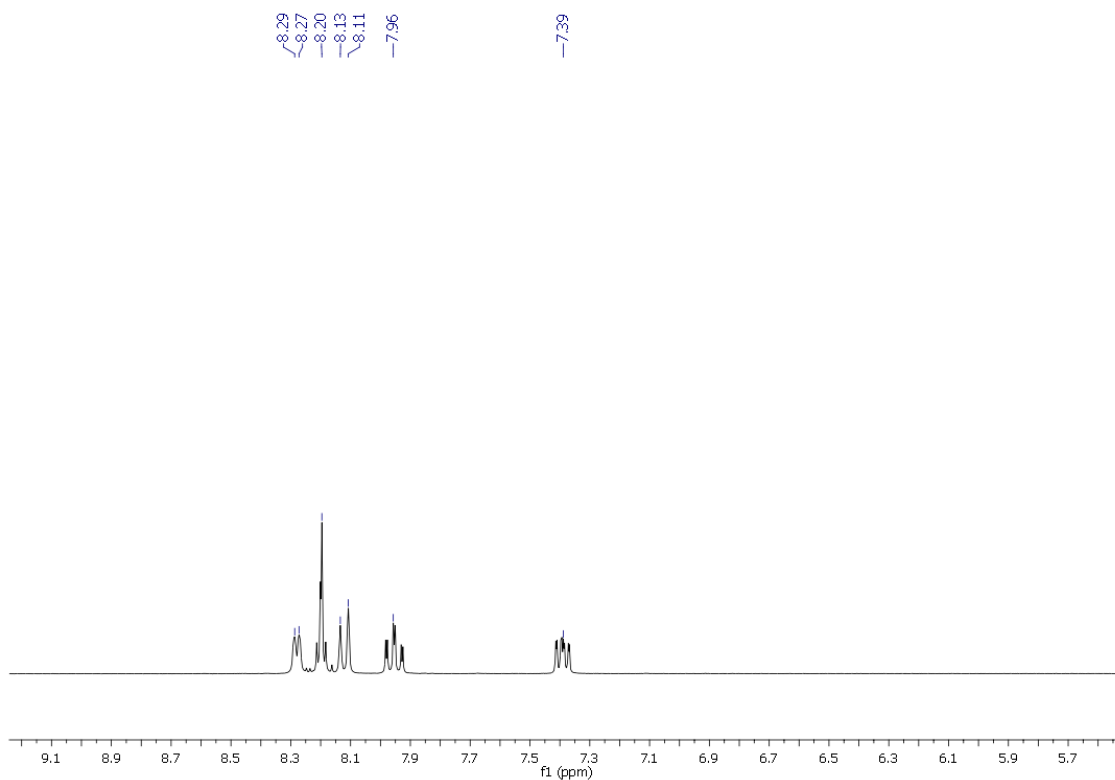
Rendimiento = 42 %

Datos espectroscópicos **4a** y **4b**:

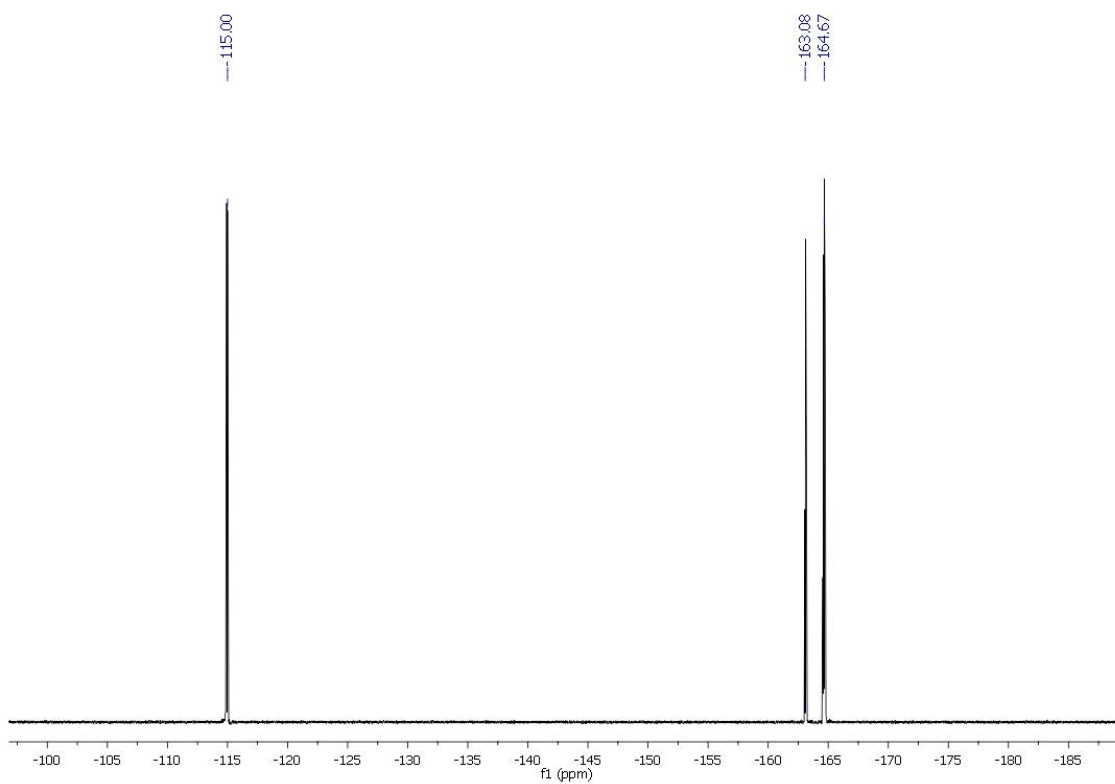
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{27}\text{H}_{11}\text{Ag}_1\text{Au}_1\text{F}_{10}\text{N}_3$ (PM = 872.21 g/mol): C 37.18, H 1.27, N 4.82. Obtenidos: C 36.86, H 2.134, N 4.53.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 531$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 340$ $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$.

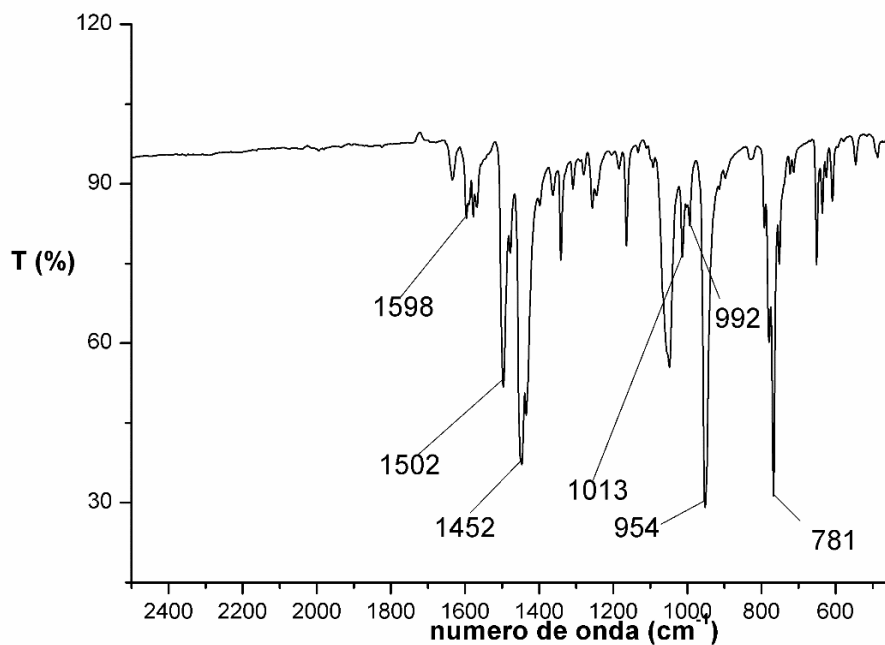
RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.28 (d, 2H, H_1 , $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=4.32$), 8.20 (m, 3H, $\text{H}_4 + \text{H}_6$), 8.12 (m, 2H, H_5), 7.96 (ddd, 2H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}=7.60$, $^4J_{\text{H}_3-\text{H}_1}=1.68$), 7.39 (ddd, 2H, H_2 , $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3}=7.5$, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1}=5$, $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4}=1.1$).



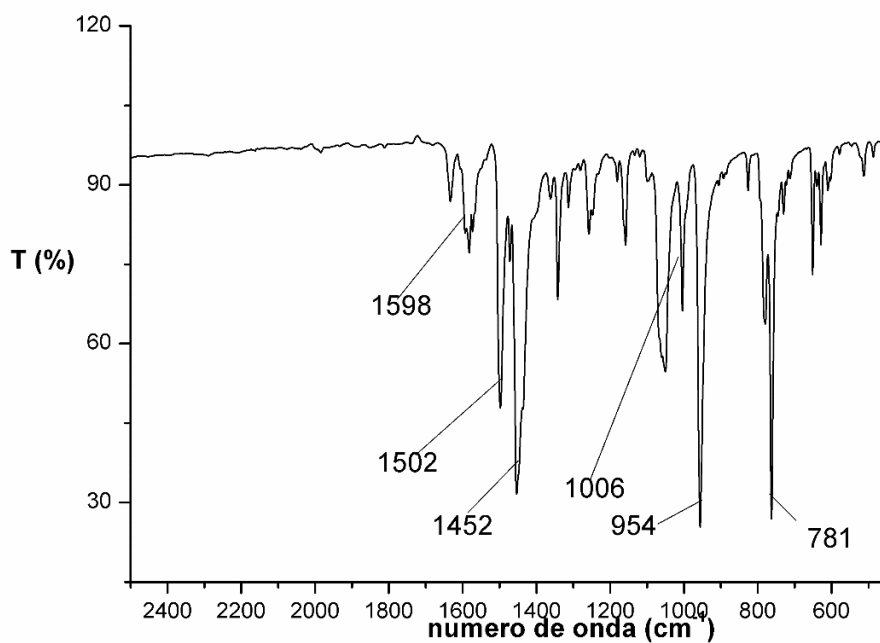
RMN ¹⁹F, (d₈-THF, ppm): δ -115.00 (m, 2F, F_o), -163.08 (t, 1F, F_p) -164.67 (m, 2F, F_m).



FT-IR(ATR) 4a: $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1598 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1452 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{H})$ $1013\text{--}992\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_5))$ a $1502, 954, 781\text{ cm}^{-1}$.



FT-IR(ATR) 4b: $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1598 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1452 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{H})$ 1006 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_5))$ a $1502, 954, 781\text{ cm}^{-1}$.



Datos estructurales del complejo [(Au(C₆F₅)₂)₂Ag₂(terpy₂)] (4a).

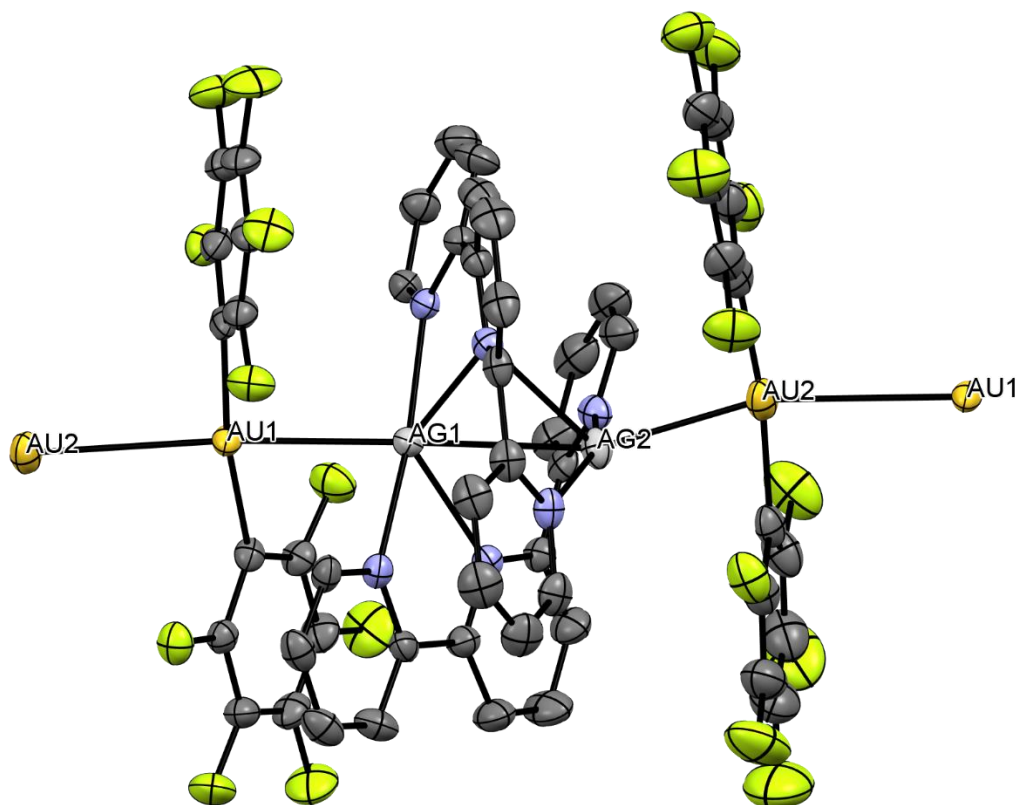
Compuesto 4a

Empirical formula	C ₅₄ H ₂₂ Ag ₂ Au ₂ F ₂₀ N ₆
Formula weight	1744.45
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 18.1437(5) Å α = 90°. b = 23.5528(8) Å β = 109.565(2)°. c = 25.2595(6) Å γ = 90°.
Volume	10171.0(5) Å ³
Z	8
Density (calculated)	2.278 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.631 mm ⁻¹
F(000)	6560
Crystal size	0.25 x 0.2 x 0.1 mm ³
Theta range for data collection	5.117 to 28.191°.
Index ranges	-23 ≤ h ≤ 23, -30 ≤ k ≤ 30, -33 ≤ l ≤ 32
Reflections collected	101602
Independent reflections	23576 [R(int) = 0.090]
Completeness to theta = 25.242°	99.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.2511 and 0.1815
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	23576 / 1930 / 1489
Goodness-of-fit on F ²	1.009
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0456, wR2 = 0.0822
R indices (all data)	R1 = 0.0968, wR2 = 0.0967
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.991 and -1.854 e.Å ⁻³

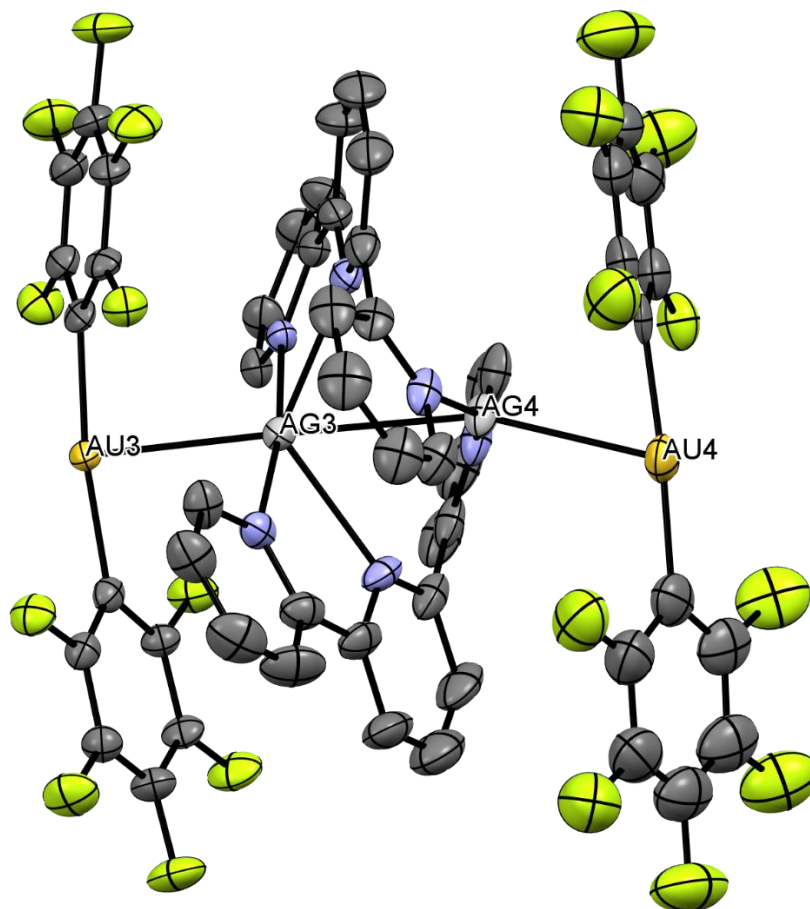
Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)–Au(2)	3.2477(4)	Au(1)–Ag(1)	2.8951(6)
Au(3)–Au(4)	3.2477(4)	Au(2)–Ag(2)	2.7730(6)
Au(3)–Ag(3)	2.9141(6)	Au(4)–Ag(4)	2.8169(6)
Ag(1)–Ag(2)#1	2.9598(7)	Ag(3)–Ag(4)#3	2.9818(7)
Au(1)–C(31)	2.038(6)	Au(1)–C(31)	2.038(6)
Au(2)–C(43)	2.041(7)	Au(2)–C(43)	2.041(7)
Au(3)–C(91)	2.037(6)	Au(3)–C(91)	2.037(6)
Au(4)–C(97)	2.056(7)	Au(4)–C(97)	2.056(7)

Estructura molécula A compuesto **4a**



Estructura molécula B compuesto **4a**



Datos estructurales del complejo [(Au(C₆F₅)₂)Ag(terpy)] (4bCH₂Cl₂).

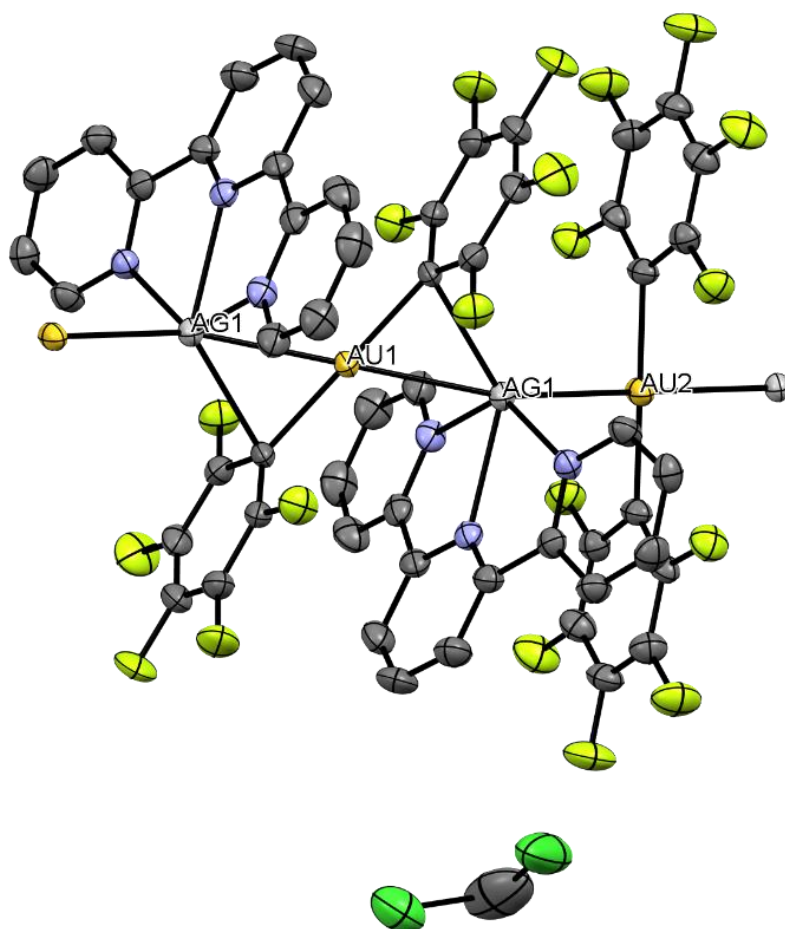
Compuesto 4b (CH₂Cl₂)

Empirical formula	C ₂₈ H ₁₃ Ag Au Cl ₂ F ₁₀ N ₃
Formula weight	957.15
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 10.8130(6) Å α = 80.139(3)°. b = 10.9768(4) Å β = 86.040(2)°. c = 12.9560(8) Å γ = 70.855(3)°.
Volume	1431.12(13) Å ³
Z	2
Density (calculated)	2.221 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.082 mm ⁻¹
F(000)	904
Crystal size	0.62 x 0.32 x 0.15 mm ³
Theta range for data collection	2.615 to 27.487°.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	11028
Independent reflections	6407 [R(int) = 0.0830]
Completeness to theta = 25.242°	99.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6407 / 106 / 424
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0889
R indices (all data)	R1 = 0.0448, wR2 = 0.0933
Extinction coefficient	0.0054(4)
Largest diff. peak and hole	1.750 and -1.673 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)–Ag(1)	2.7969 (3)	Au(2)–Ag(1)	2.7747 (3)
Au(1)–C(16)	2.062(4)	Au(2)–C(22)	2.046(5)

Estructura molecular compuesto **4b** (CH₂Cl₂)



Datos estructurales del complejo [(Au(C₆F₅)₂)Ag(terpy)] (4bTHF).

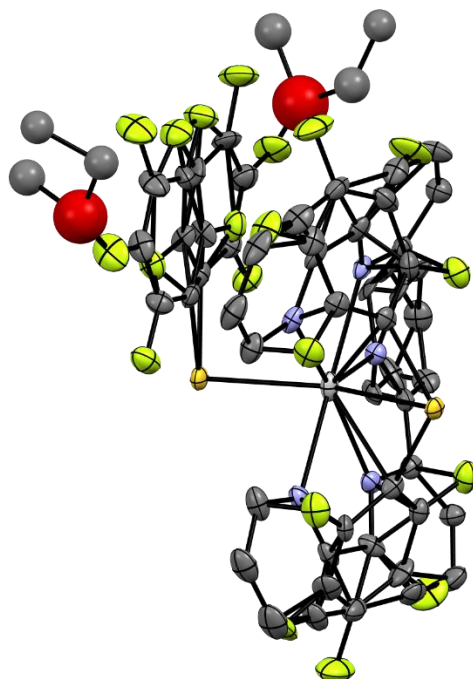
Compuesto 4b (THF)

Empirical formula	C ₃₁ H ₁₉ Ag Au F ₁₀ N ₃ O
Formula weight	944.33
Temperature	140(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 10.8374(12) Å α = 67.052(3)°. b = 10.9982(10) Å β = 82.846(4)°. c = 14.0950(15) Å γ = 71.245(3)°.
Volume	1464.9(3) Å ³
Z	2
Density (calculated)	2.141 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.766 mm ⁻¹
F(000)	900
Crystal size	0.358 x 0.039 x 0.030 mm ³
Theta range for data collection	3.061 to 27.988°.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 12, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	23929
Independent reflections	5527 [R(int) = 0.0398]
Completeness to theta = 25.242°	75.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.841 and 0.763
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5527 / 306 / 666
Goodness-of-fit on F ²	1.029
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0273, wR2 = 0.0504
R indices (all data)	R1 = 0.0450, wR2 = 0.0543
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.700 and -0.665 e.Å ⁻³

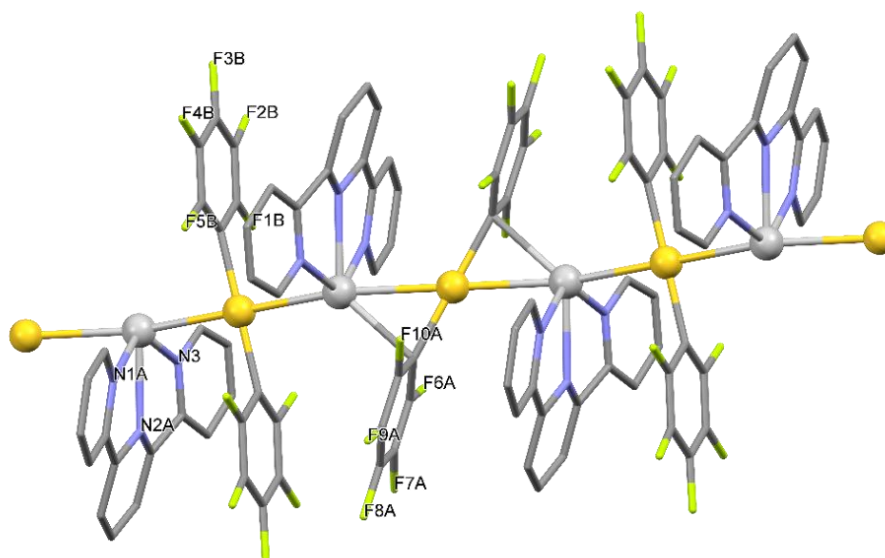
Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)-Ag(1)	2.8090(4)		
Au(1)-C(7A)	2.053(7)	Au(1)-C(7B)	2.057(8)
Au(2)-C(1A)	2.071(4)	Au(2)-C(1B)	2.073(4)

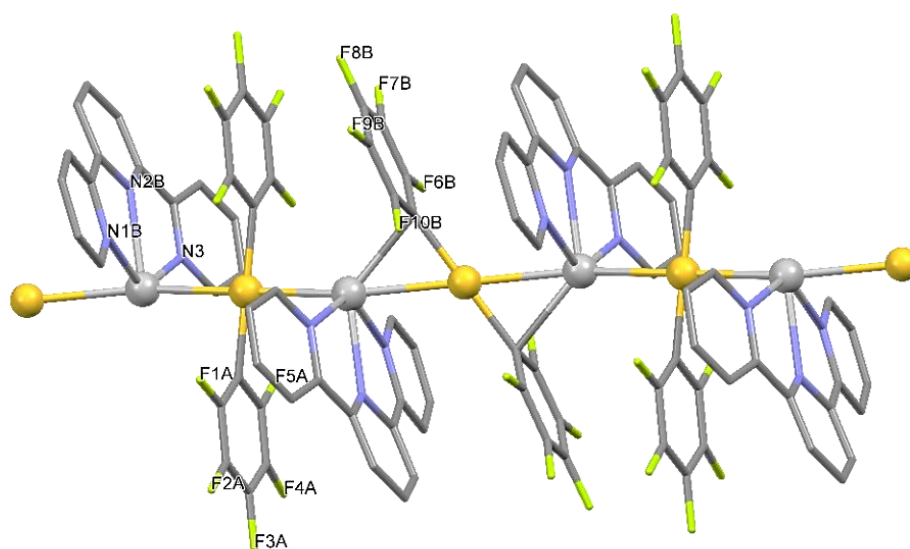
Unidad asimétrica **4b** (THF) en la que se muestra el desorden



Estructura molecular **4b** (THF) desorden A (50%).



Estructura molecular **4b** (THF) desorden **B** (50%).



3.5 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2)_2\text{Ag}_2(\text{terpy})_2]_n$ (5)

A una suspensión de $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1000 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]$ (0.1678 g, 0.2 mmol). Inmediatamente aparece una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

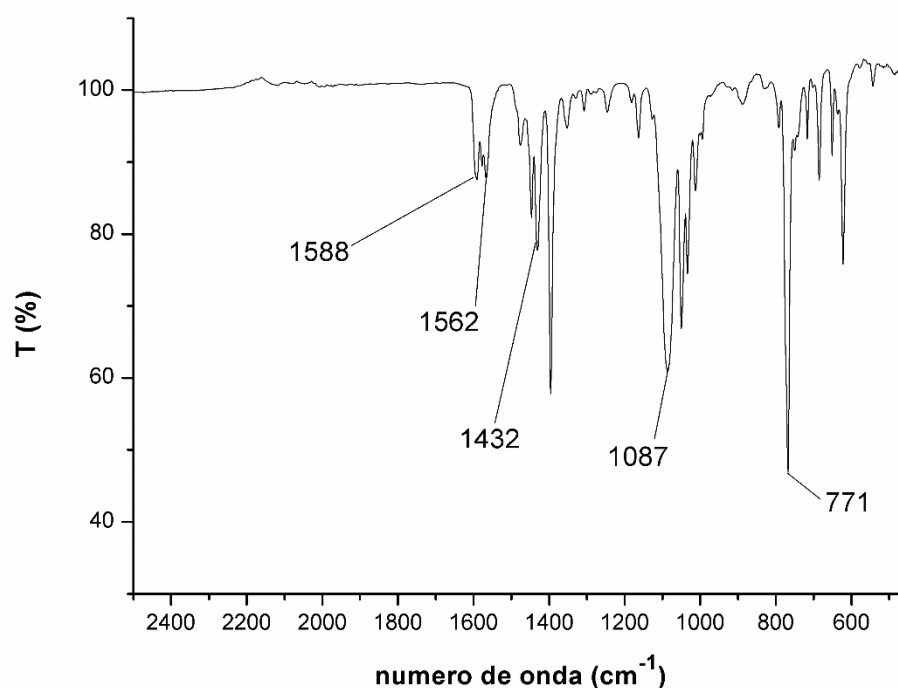
Rendimiento = 61 %

Datos espectroscópicos:

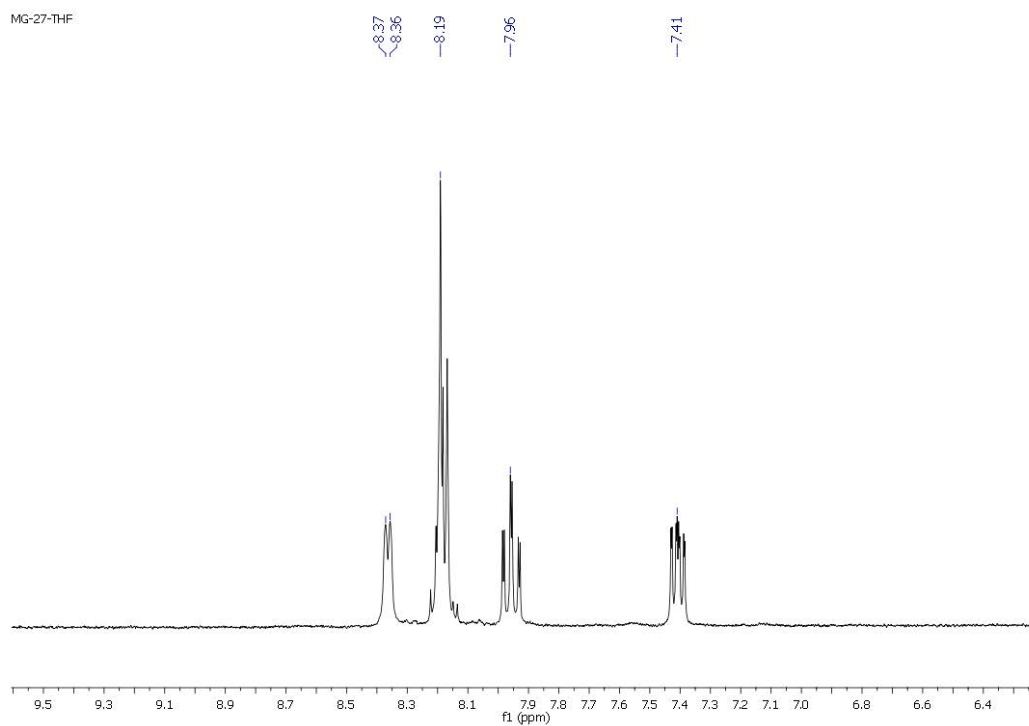
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{54}\text{H}_{22}\text{Ag}_2\text{Au}_2\text{Cl}_8\text{F}_{12}\text{N}_6$ (PM = 1274.83 g/mol): C 34.57, H 1.18, N 4.48. Obtenidos: C 34.12, H 1-15, N 3.95.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) $m/z = 597$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]^-$, (MALDI-TOF $+$) $m/z = 340$ $[\text{Ag}(\text{terpy})]^+$.

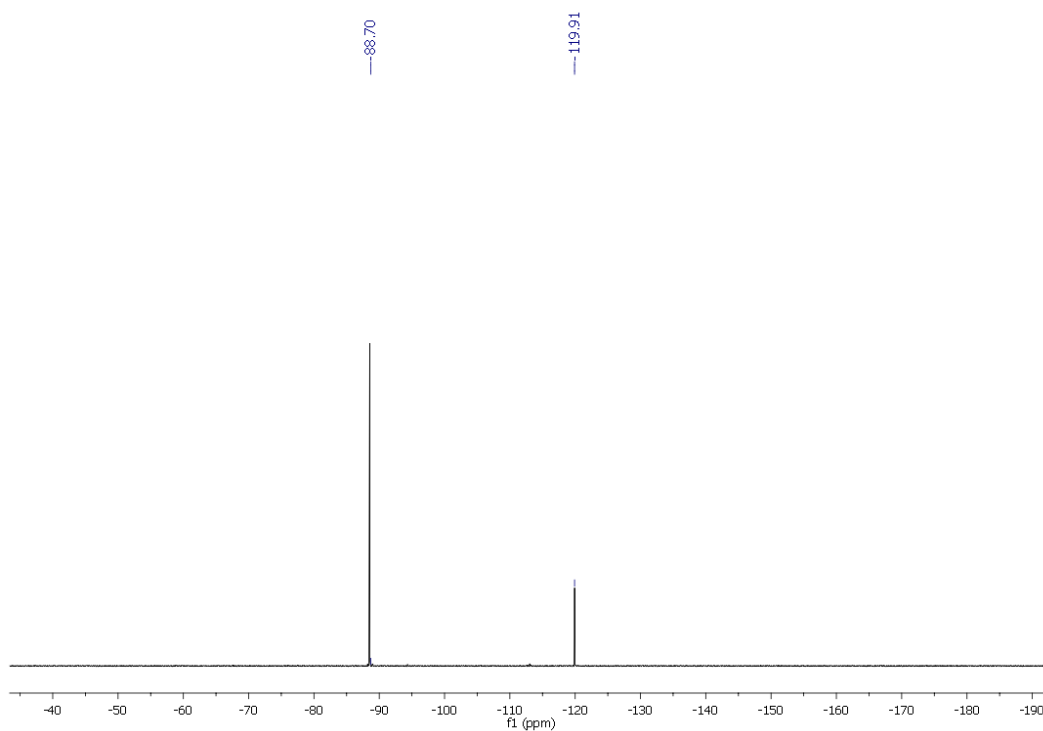
FT-IR(ATR) 4b: $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1432 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2))$ a $1588, 1562, 1087, 771\text{ cm}^{-1}$.



RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.37 (d, 2H, H_1 , $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=4.43$), 8.19 (m, 3H, $\text{H}_4 + \text{H}_6$), 8.17 (m, 2H, H_5), 7.96 (ddd, 2H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} \sim ^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4}=7.68$, $^4\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_1}=1.72$), 7.41 (ddd, 2H, H_2 , $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3}=7.54$, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_1}=4.97$, $^4\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_4}=1.03$).



RMN ^{19}F , (d_8 -THF, ppm): δ -88.70 (m, 2F, F_o), -119.91 ppm (m, 1F, F_p).



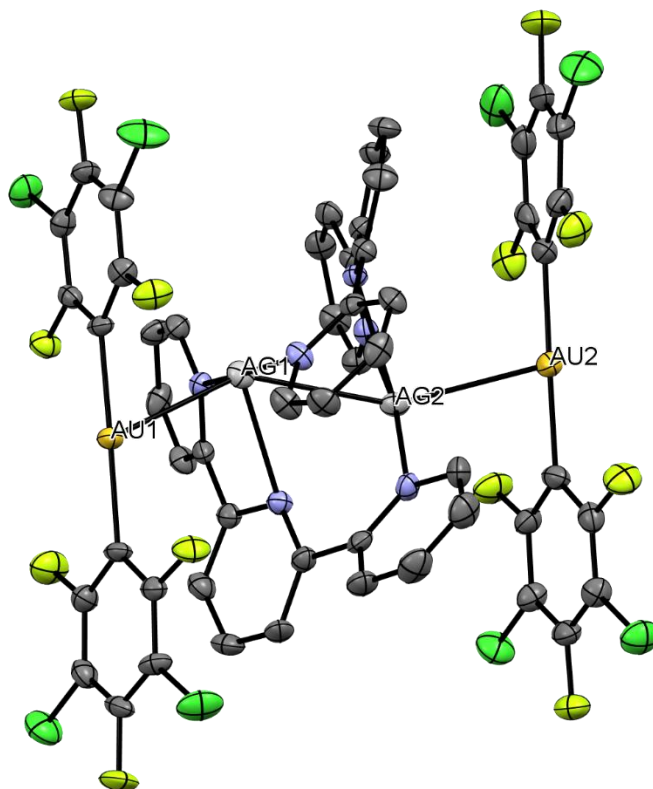
Datos estructurales del complejo [(Au(C₆F₃Cl₂)₂)₂Ag₂(terpy)₂].

Compuesto 5

Empirical formula	C ₅₄ H ₂₂ Ag ₂ Au ₂ Cl ₈ F ₁₂ N ₆
Formula weight	1876.05
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/n
Unit cell dimensions	a = 12.5504(4) Å α = 90°. b = 17.9869(3) Å β = 103.4650(10)°. c = 24.8809(8) Å γ = 90°.
Volume	5462.3(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	2.281 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.540 mm ⁻¹
F(000)	3536
Crystal size	0.15 x 0.1 x 0.05 mm ³
Theta range for data collection	1.685 to 27.459°.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 15, -23 ≤ k ≤ 23, -28 ≤ l ≤ 32
Reflections collected	49327
Independent reflections	12352 [R(int) = 0.0702]
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12352 / 0 / 757
Goodness-of-fit on F ²	1.000
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0765
R indices (all data)	R1 = 0.0637, wR2 = 0.0844
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.271 and -1.353 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)–Ag(1)	2.9456(4)	Au(2)–Ag(2)	2.9762(4)
Ag(1)–Ag(2)	3.0349(6)	Au(2)–C(49)	2.051(5)
Au(1)–C(37)	2.058(5)	Au(2)–C(43)	2.051(6)
Au(1)–C(31)	2.069(5)		



3.6 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2)\text{Ag}(\text{terpy})]_n$ (**6**)

En 20 ml de THF se prepara una suspensión de $[\text{Ag}_2(\text{terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1000 g, 0,1 mmol) y se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]$ (0.1876g, 0.2 mmol). Instantáneamente aparece una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

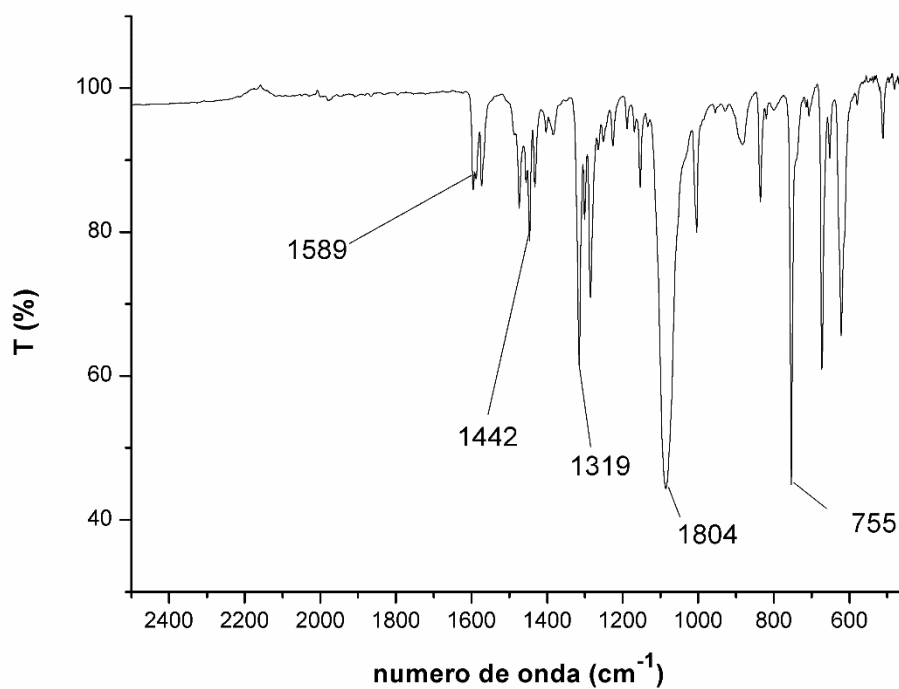
Rendimiento = 83 %

Datos espectroscópicos:

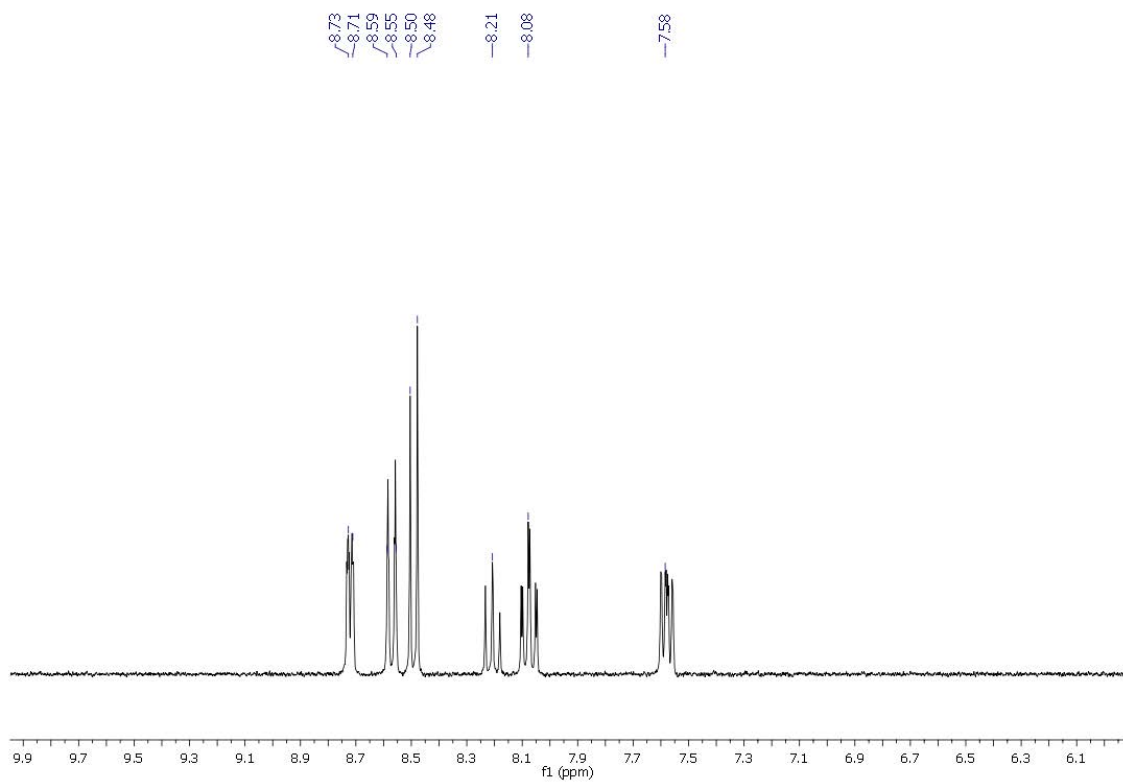
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{27}\text{H}_{11}\text{AgAuCl}_{10}\text{N}_3$ (PM = 1036.75 g/mol): C 31.28, H 1.07, N 4.05. Obtenidos: C 30.89, H 0.98, N 3.65.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 694 [\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 340 [\text{Ag}(\text{terpy})]^+$.

FT-IR(ATR) 4b: $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1589 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1442 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{Cl}_5))$ a $1319, 1084, 755 \text{ cm}^{-1}$.



RMN ¹H, (d₆-DMSO, ppm): δ 8.73 (m, 2H, H1), 8.58 (d, 2H, H5, $^3J_{H5-H6} = 7.93$ Hz), 8.50 (d, 2H, H4, $^3J_{H4-H3} = 7.40$ Hz), 8.22 (t, 1H, H6, $^3J_{H6-H5} = ^3J_{H6-H5'} = 7.93$ Hz), 8.09 (ddd, 2H, H3, $^3J_{H3-H2} \sim ^3J_{H3-H4} = 7.83$ Hz, $^4J_{H3-H1} = 1.76$ Hz), 7.60 (ddd, 2H, H2, $^3J_{H2-H3} = 7.57$ Hz, $^3J_{H2-H1} = 4.84$ Hz, $^4J_{H2-H4} = 1.08$ Hz).



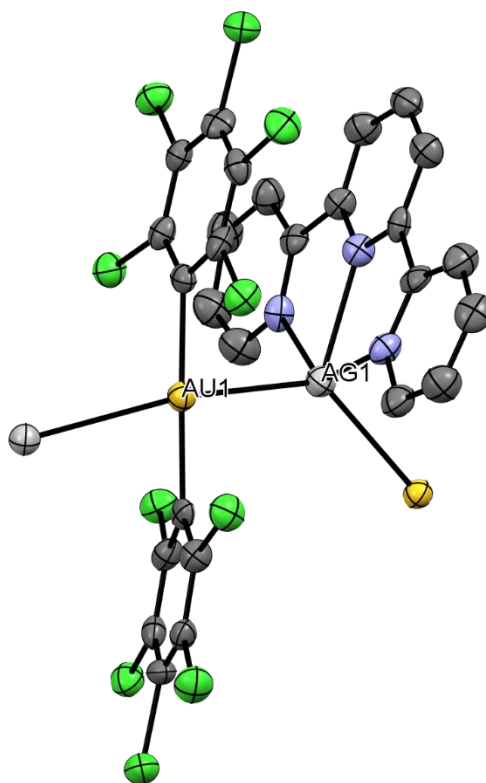
Datos estructurales del complejo [(Au(C₆Cl₅)₂)Ag(terpy)].

Compuesto 6

Empirical formula	C ₂₇ H ₁₁ Ag Au Cl ₁₀ N ₃
Formula weight	1036.72
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/c
Unit cell dimensions	a = 20.4196(10) Å α = 90°. b = 10.2850(7) Å β = 109.642(3)°. c = 29.0913(17) Å γ = 90°.
Volume	5754.1(6) Å ³
Z	8
Density (calculated)	2.393 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.731 mm ⁻¹
F(000)	3920
Crystal size	0.1 x 0.075 x 0.05 mm ³
Theta range for data collection	2.118 to 27.414°.
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 26, -13 ≤ k ≤ 13, -37 ≤ l ≤ 37
Reflections collected	25786
Independent reflections	6445 [R(int) = 0.160]
Completeness to theta = 25.242°	98.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.4635 and 0.3660
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6445 / 50 / 379
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0670, wR2 = 0.1213
R indices (all data)	R1 = 0.1256, wR2 = 0.1429
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.772 and -1.592 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)–Ag(1)	2.9070	Ag(1)–Au(1)1#	2.8970(10)
Au(1)–C(7)	2.072(11)	Au(1)–C(1)	2.083(11)



3.7 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2]_n$ (7)

Se prepara una suspensión de $[\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1049 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF y se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]$ (0,1547 g, 0,2 mmol) observándose una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

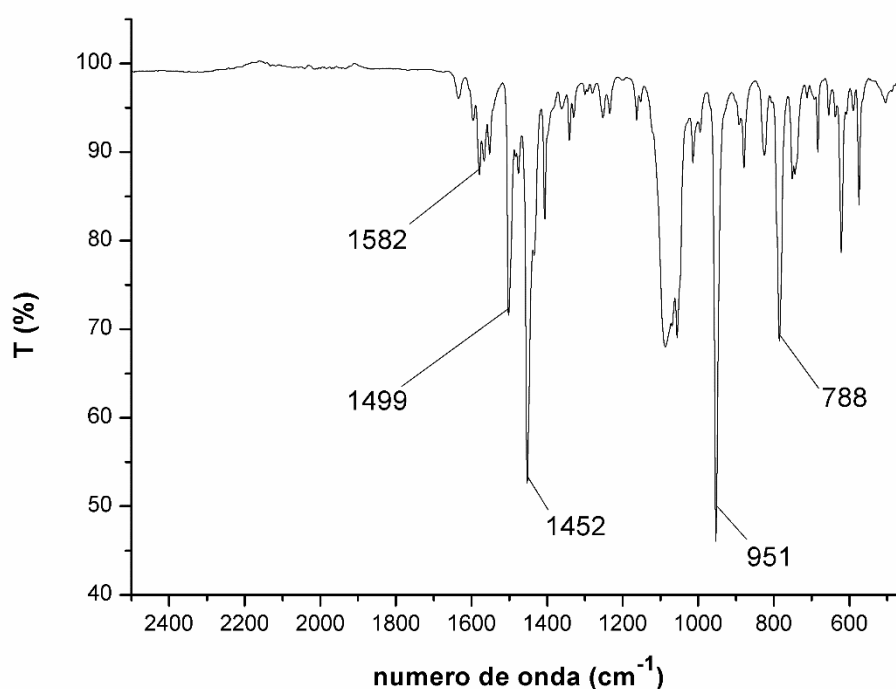
Rendimiento = 76 %

Datos espectroscópicos:

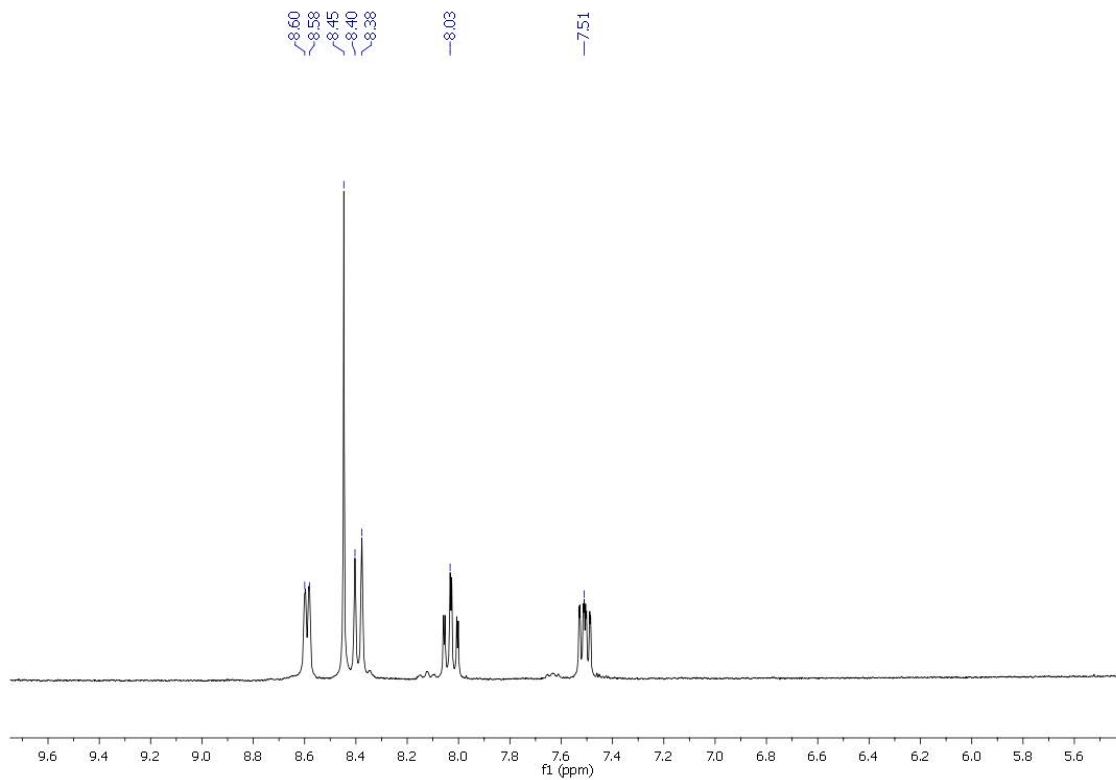
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{54}\text{H}_{22}\text{Ag}_2\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{F}_{20}\text{N}_6$ (PM = 1813.32 g/mol): C 34.77, H 1.11, N 4.63. Obtenidos: C 34.12, H 1.55, N 4.97.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 530$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 374$ $[\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})]^+$.

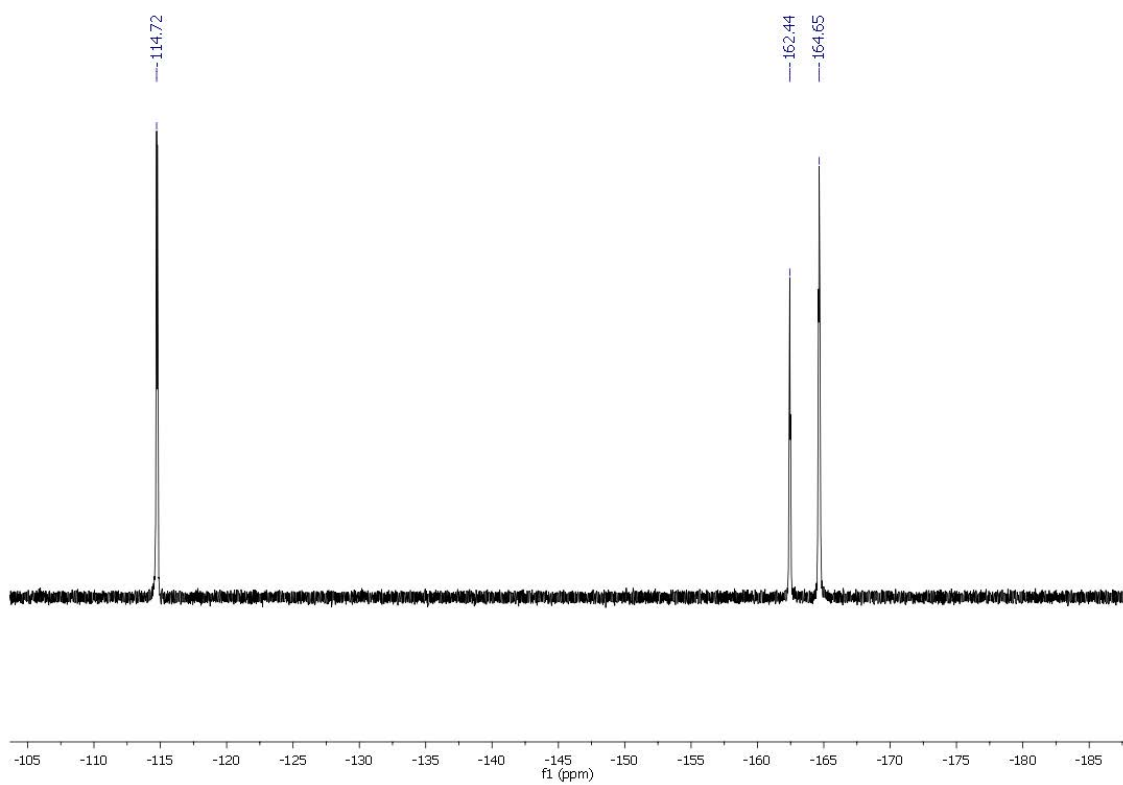
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1582 cm^{-1} . $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1452 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_5))$ a 1499, 951, 788 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.60 (d, 2H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}}=4.85$), 8.45 (s, 2H, H5), 8.40 (d, 2H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}}=8$), 8.03 (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}}=7.84$, $^4J_{\text{H3-H1}}=1.73$), 7.51 (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H2-H3}}=7.58$, $^3J_{\text{H2-H1}}=5$, $^3J_{\text{H2-H4}}=1.12$).



RMN ^{19}F , (d_8 -THF, ppm): δ -114.72 (m, 4F, F_o), -162.44 (t, 2F, F_p), -164.65 (m, 4F, F_m).



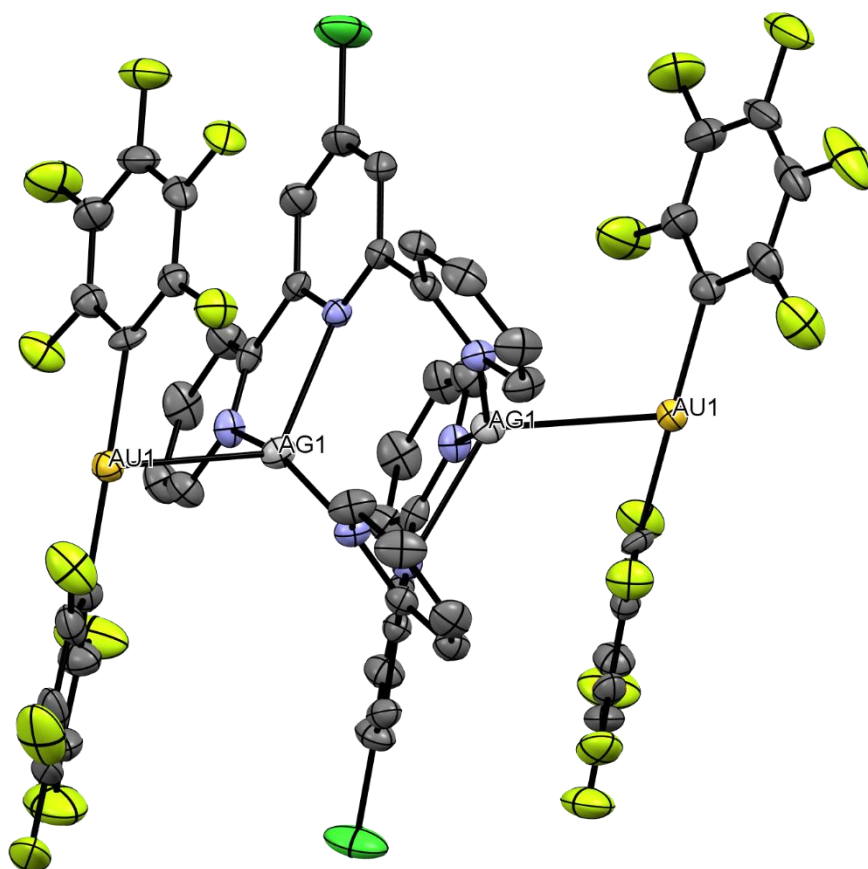
Datos estructurales del complejo [(Au₂(C₆F₅)₂)₂Ag₂(4'-Cl-terpy)₂].

Compuesto 7

Empirical formula	C ₂₇ H ₁₀ Ag Au Cl F ₁₀ N ₃	
Formula weight	906.67	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 12.1244(5) Å	α = 90°.
	b = 19.4555(4) Å	β = 99.8840(10)°.
	c = 22.4372(9) Å	γ = 90°.
Volume	5214.1(3) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	2.310 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.571 mm ⁻¹	
F(000)	3408	
Crystal size	0.25 x 0.15 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.912 to 27.466°.	
Index ranges	0 ≤ h ≤ 15, 0 ≤ k ≤ 25, -29 ≤ l ≤ 28	
Reflections collected	6141	
Independent reflections	5958 [R(int) = 0.0682]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	'Scalepack'	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5958 / 95 / 388	
Goodness-of-fit on F ²	1.012	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0581	
R indices (all data)	R1 = 0.0625, wR2 = 0.0653	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	1.198 and -0.922 e.Å ⁻³	

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)-Ag(1)	2.8636(4)	Ag(1)-Ag(1)#1	3.3711(7)
Au(1)-C(1)	2.042(4)	Au(1)-C(7)	2.049(5)



3.8 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2]_n$ (8)

A una suspensión de $[\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1049 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]$ (0.1678 g, 0.2 mmol). Instantáneamente aparece una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

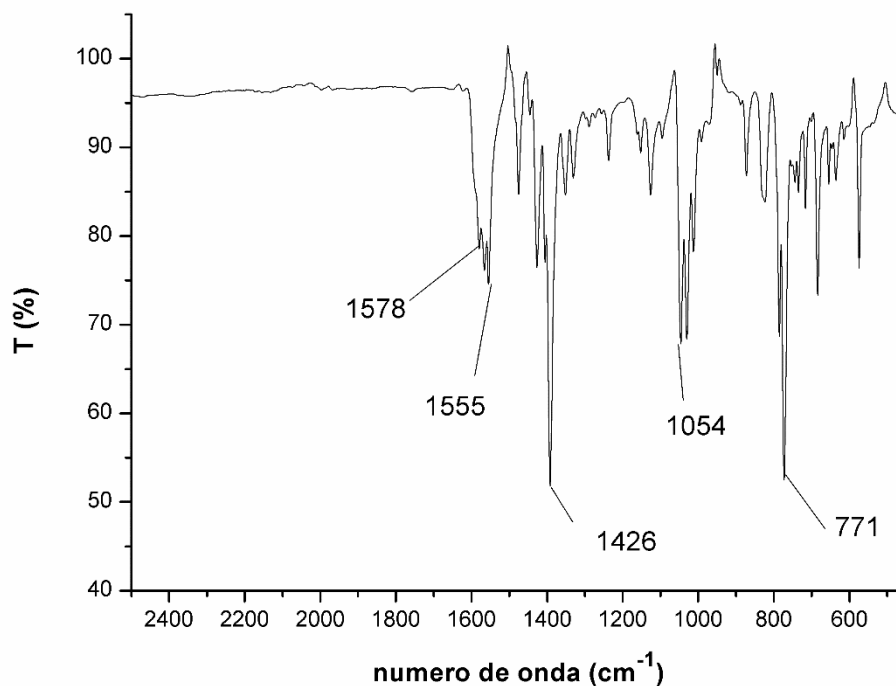
Rendimiento = 83 %

Datos espectroscópicos:

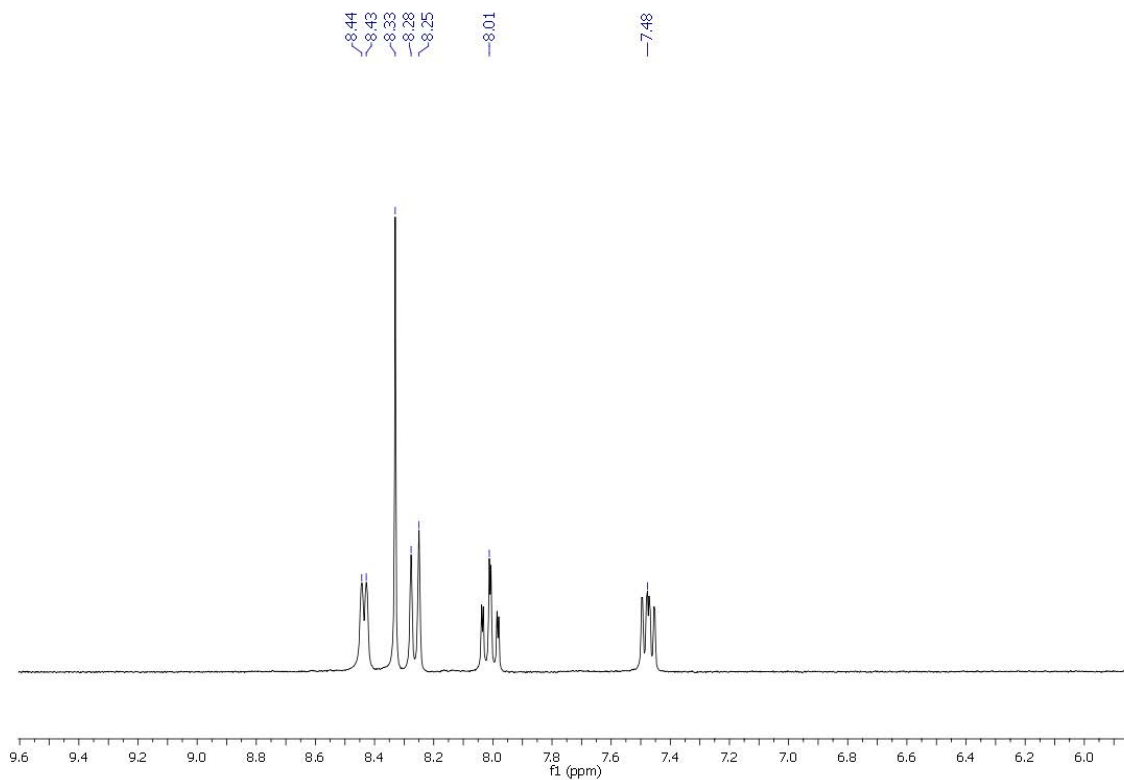
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{54}\text{H}_{22}\text{Ag}_2\text{Au}_2\text{Cl}_{10}\text{F}_{12}\text{N}_6$ (PM = 1944.96 g/mol): C 33.35, H 1.04, N 4.32. Obtenidos: C 34.13, H 0.89, N 4.96.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) $m/z = 597$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]^-$, (MALDI-TOF $+$) $m/z = 374$ $[\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})]^+$.

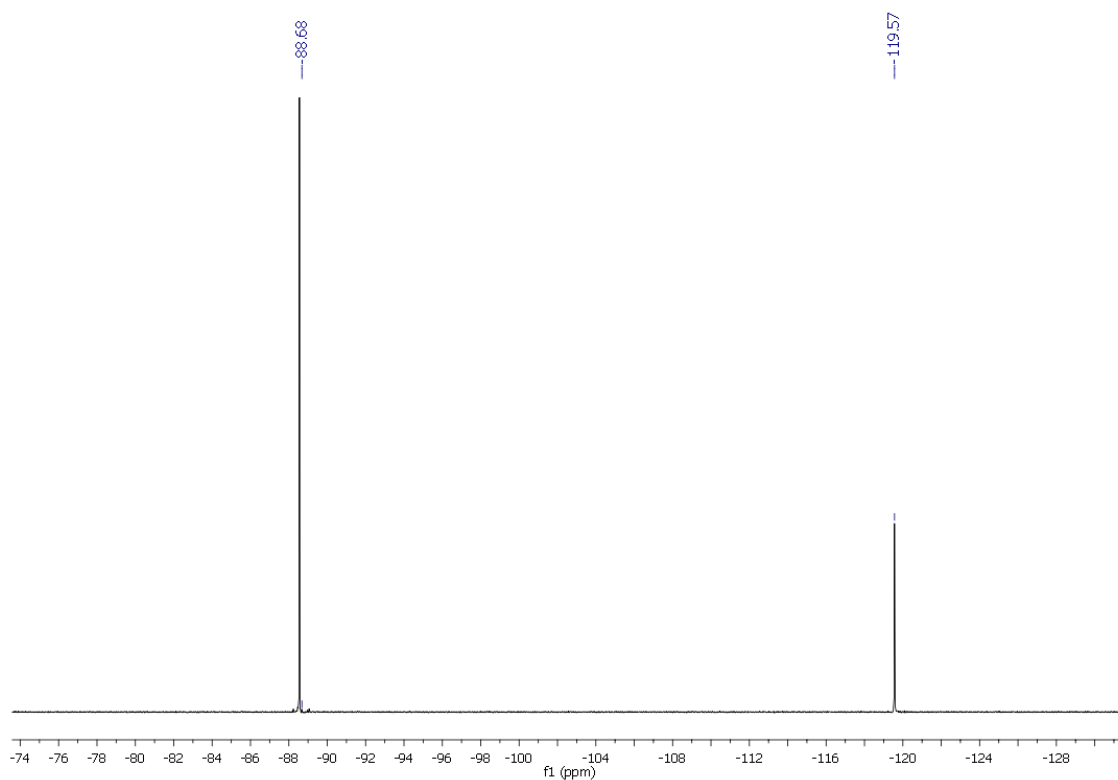
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1426 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2))$ a $1578, 1555, 1054, 771\text{ cm}^{-1}$.



RMN ^1H , (d $_8$ -THF, ppm): δ 8.44 (d, 2H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}}=4.73$), 8.33 (s, 2H, H5), 8.26 (d, 2H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}}=8.26$), 8.01 (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}}=7.72$, $^4J_{\text{H3-H1}}=1.75$), 7.48 (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H2-H3}}=7.51$ $^3J_{\text{H2-H1}}=6$, $^4J_{\text{H2-H4}}=1.03$).



RMN ^{19}F , (d $_8$ -THF, ppm): δ -88.68 (m, 2F, F $_o$), -119.57 (m, 2F, F $_p$).



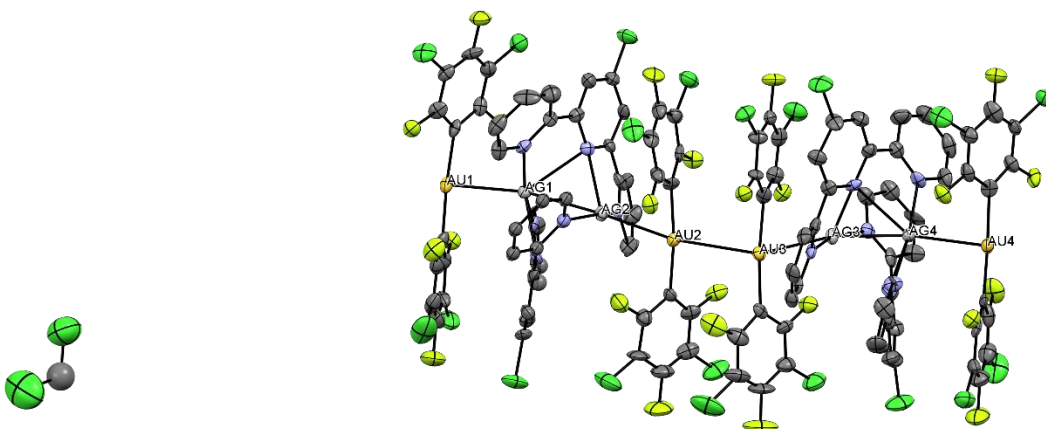
Datos estructurales del complejo [(Au₂(C₆F₃Cl₂)₂)₂Ag₂(4'-Cl-terpy)₂].

Compuesto 8

Empirical formula	C ₂₂ H _{8.80} Ag _{0.80} Au _{0.80} Cl _{4.80} F _{4.80} N _{2.40}	
Formula weight	811.94	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 10.6397(3) Å	α = 105.627(2)°.
	b = 20.0249(5) Å	β = 94.1320(10)°.
	c = 29.4056(9) Å	γ = 96.237(2)°.
Volume	5964.1(3) Å ³	
Z	10	
Density (calculated)	2.261 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.173 mm ⁻¹	
F(000)	3832	
Crystal size	0.300 x 0.150 x 0.075 mm ³	
Theta range for data collection	0.723 to 27.376°.	
Index ranges	0 ≤ h ≤ 13, -25 ≤ k ≤ 25, -38 ≤ l ≤ 37	
Reflections collected	132066	
Independent reflections	25902 [R(int) = 0.065]	
Completeness to theta = 25.242°	97.4 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	25902 / 84 / 1533	
Goodness-of-fit on F ²	1.134	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1042, wR2 = 0.2413	
R indices (all data)	R1 = 0.1224, wR2 = 0.2513	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	4.689 and -5.841 e.Å ⁻³	

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)-Au(4)	3.3104(10)	Au(2)-Au(3)	3.2076(10)
Au(1)-Ag(1)	2.8894(16)	Au(2)-Ag(2)	2.8300(16)
Au(3)-Ag(3)	2.8384(16)	Au(4)-Ag(4)	2.8912(16)
Ag(1)-Ag(2)	3.043(2)	Ag(3)-Ag(4)	3.018(2)
Au(1)-C(61)	2.03(2)	Au(1)-C(67)	2.05(2)
Au(2)-C(73)	2.05(2)	Au(2)-C(79)#1	2.086(19)
Au(3)-C(85)	2.05(2)	Au(3)-C(91)	2.08(2)
Au(4)-C(97)	2.03(2)	Au(4)-C(103)	2.09(2)



3.9 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2]_n$ (9)

Se prepara una suspensión de $[\text{Ag}_2(4'\text{-Cl-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1049 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF y se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]$ (0.1876g, 0.2 mmol), al momento aparece una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen con la posterior adición de *n*-hexano que conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

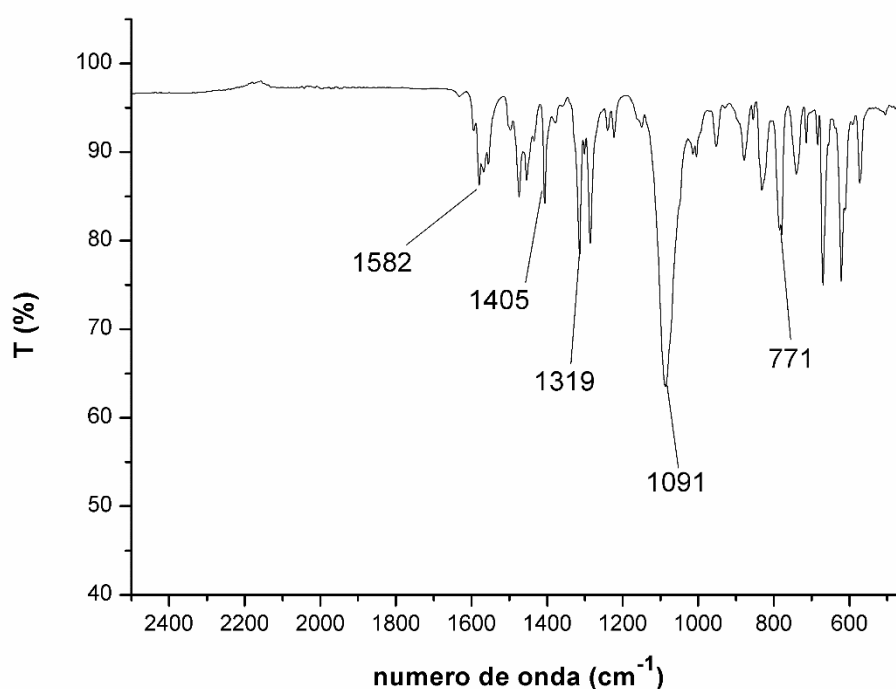
Rendimiento = 78 %

Datos espectroscópicos:

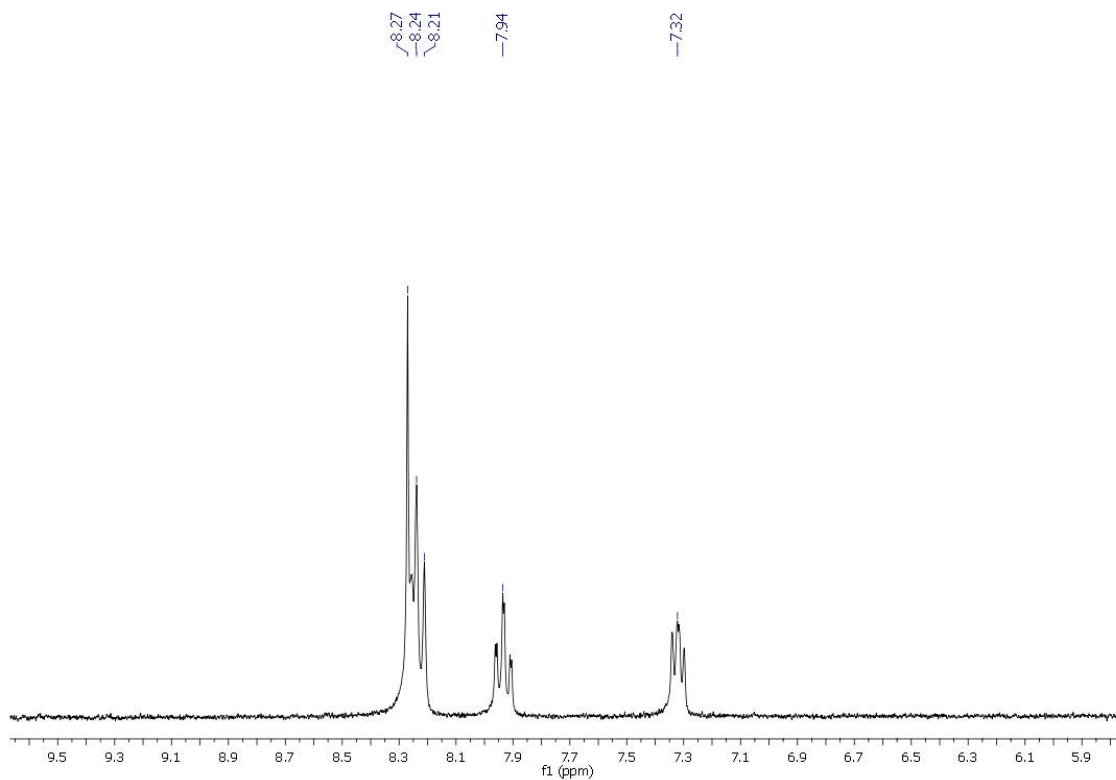
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{27}\text{H}_{10}\text{AgAuCl}_{11}\text{N}_3$ (PM = 1071.21 g/mol): C 30.27, H 0.94, N 3.92. Obtenidos: C 31.03, H 0.79, N 4.48.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = 694$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]^-$, (MALDI-TOF +) $m/z = 374$ $[\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})]^+$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1582 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1405 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{Cl}_5))$ a 1319 , 1091 , 781 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.27-8.21 (m, 6H, H1+H4+H5), 7.94 (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}}=7.41$, $^4J_{\text{H3-H1}}=1.55$), 7.32 (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H2-H3}}=7.34$ $^3J_{\text{H2-H1}}=5.23$, $^4J_{\text{H2-H4}}=1.02$).



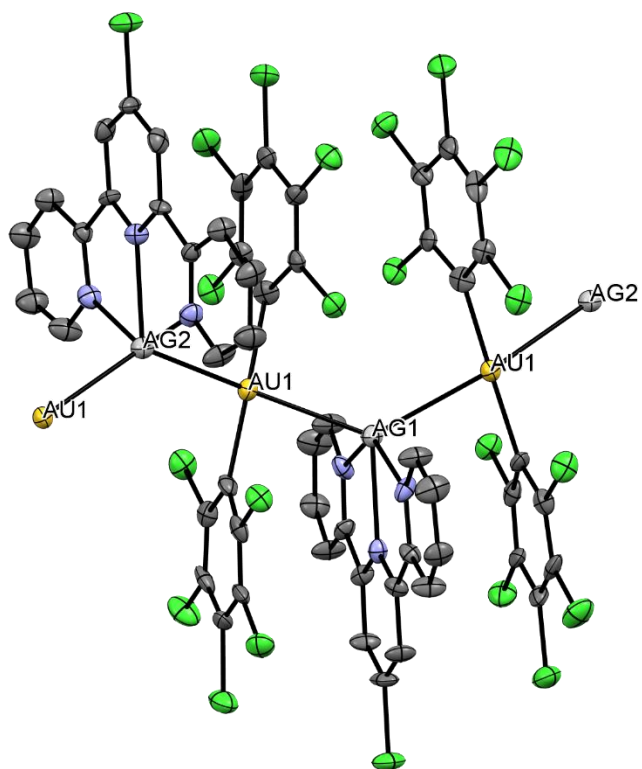
Datos estructurales del complejo [(Au(C₆Cl₅)₂)Ag(4'-Cl-terpy)].

Compuesto 9

Empirical formula	C _{21.60} H ₈ Ag _{0.80} Au _{0.80} Cl _{8.80} F N _{2.40}	
Formula weight	856.93	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 10.2245(5) Å	α = 90°.
	b = 57.782(3) Å	β = 116.880(3)°.
	c = 11.4050(6) Å	γ = 90°.
Volume	6010.0(6) Å ³	
Z	10	
Density (calculated)	2.368 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.535 mm ⁻¹	
F(000)	4048	
Crystal size	0.175 x 0.025 x 0.025 mm ³	
Theta range for data collection	0.705 to 28.218°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 11, -74 ≤ k ≤ 74, 0 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	22472	
Independent reflections	6820 [R(int) = 0.106]	
Completeness to theta = 25.242°	96.3 %	
Absorption correction	`ScalePack`	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6820 / 0 / 392	
Goodness-of-fit on F ²	1.116	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0664, wR2 = 0.1316	
R indices (all data)	R1 = 0.1161, wR2 = 0.1499	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	1.263 and -1.832 e.Å ⁻³	

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-Au(1)	2.8583(7)	Ag(2)-Au(1)	2.8626(7)
Au(1)-C(17)	2.052(13)	Au(1)-C(23)	2.065(13)



3.10 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2]_n$ (10)

En 20 ml de THF se prepara una suspensión de $[\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1040 g, 0,1 mmol) a la que se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]$ (0,1547 g, 0,2 mmol). Inmediatamente aparece una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

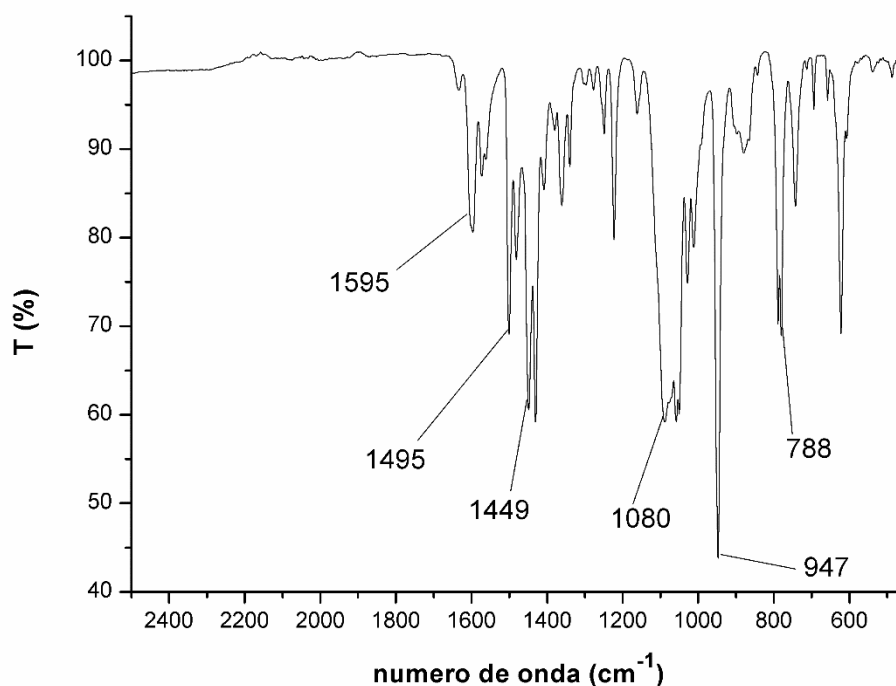
Rendimiento = 78 %

Datos espectroscópicos:

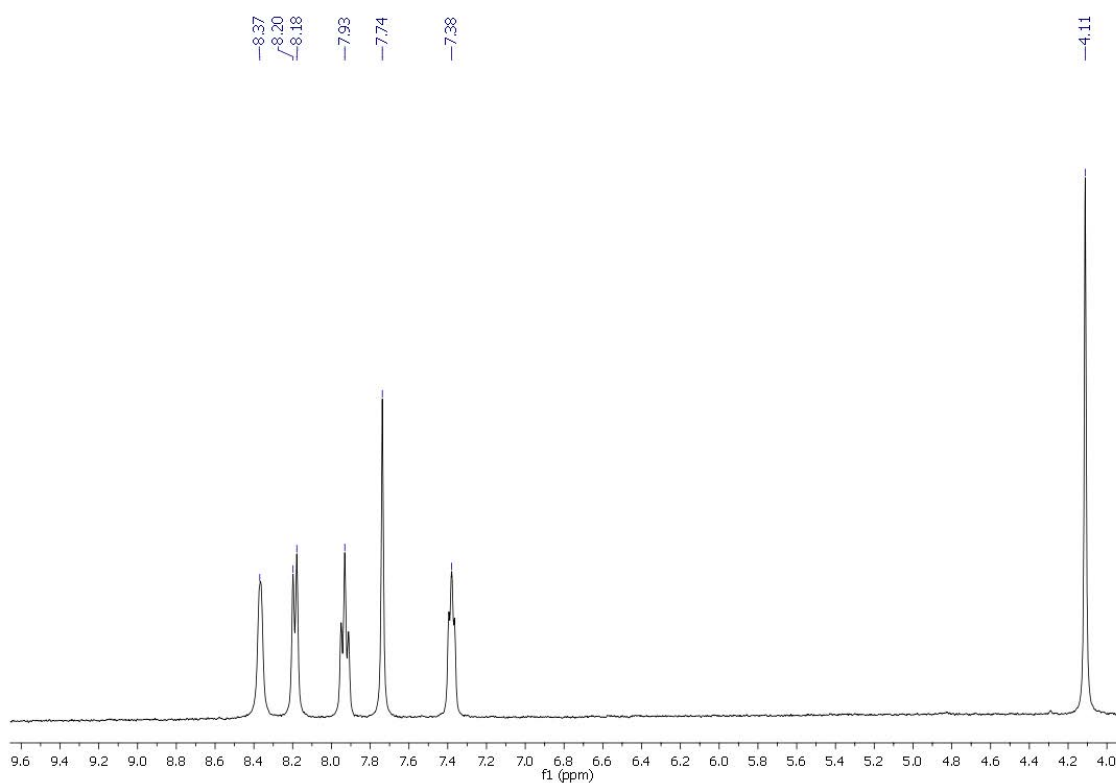
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{56}\text{H}_{26}\text{Ag}_2\text{Au}_2\text{F}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ (PM = 1804.48 g/mol): C 34.77, H 1.11, N 4.63. Obtenidos: C 34.12, H 1.55, N 4.97.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) $m/z = 530$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$, (MALDI-TOF $+$) $m/z = 370$ $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+$.

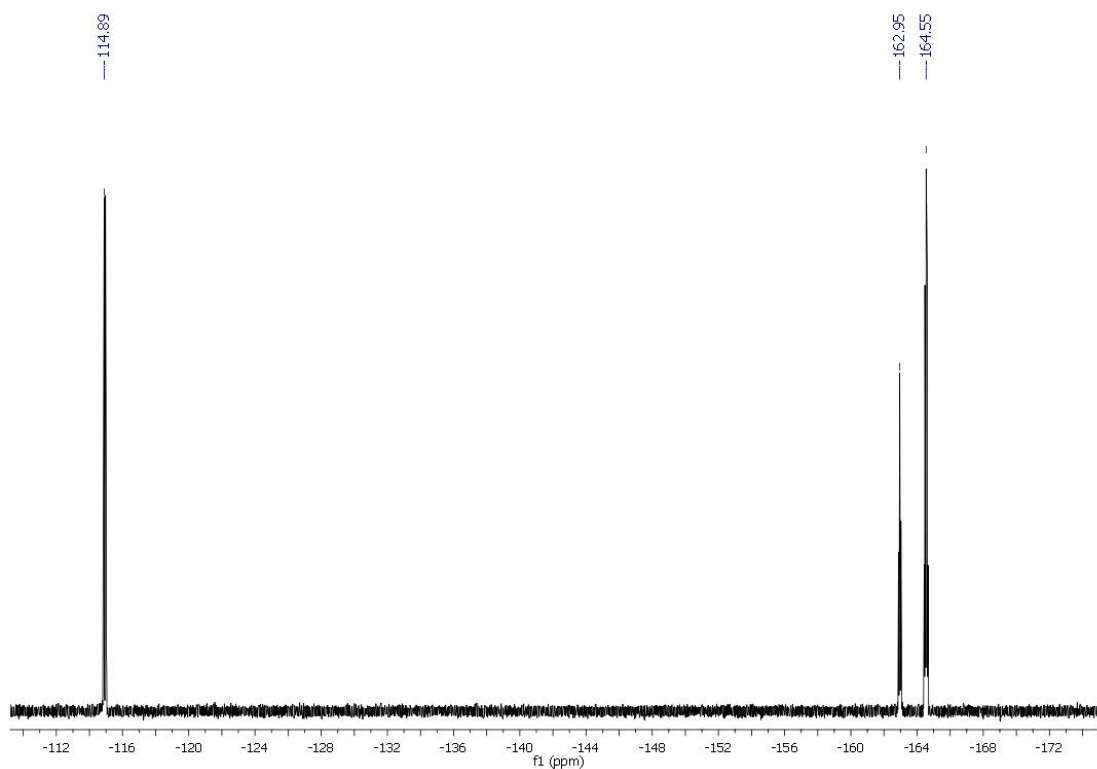
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1595 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1449 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1080 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_5))$ a 1495, 947, 788 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.36 (m, 2H, H1), 8.19 (m, 2H, H4), 7.93 (m, 2H, H3), 7.74 (s, 2H, H5), 7.38 (m, 2H, H2) 4.11 (s, 3H, CH₃O).



RMN ^{19}F , (d_8 -THF, ppm): δ -114.89 (m, 2F, F_o), -162.95 (m, 1F, F_p), -164.55 (m, 2F, F_m).



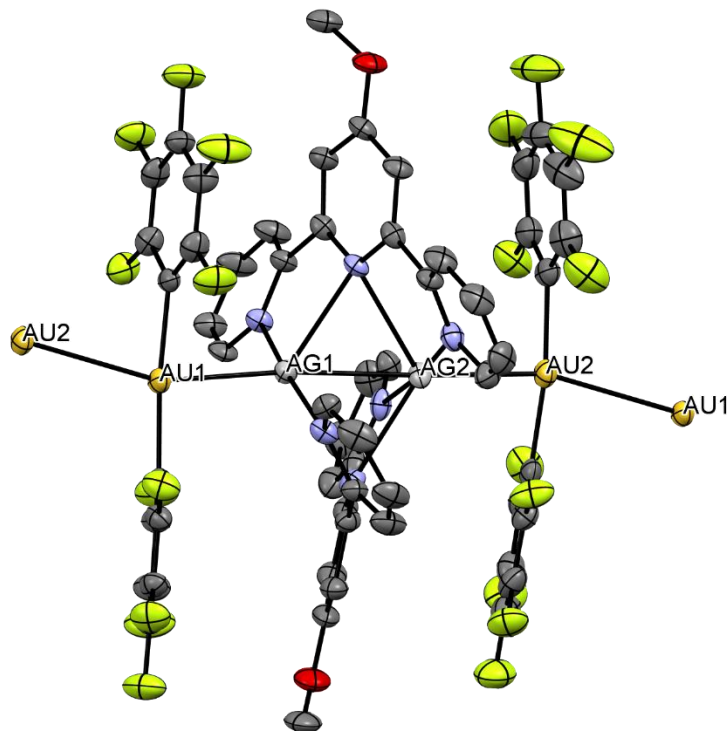
Datos estructurales del complejo [(Au(C₆F₅)₂)Ag(4'-CH₃O-terpy)].

Complejo 10

Empirical formula	C _{22.40} H _{10.40} Ag _{0.80} Au _{0.80} F ₈ N _{2.40} O _{0.80}	
Formula weight	721.80	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 11.5422(2) Å	α = 102.1280(10)°.
	b = 13.1175(4) Å	β = 95.520(2)°.
	c = 19.9133(7) Å	γ = 113.413(2)°.
Volume	2650.18(14) Å ³	
Z	5	
Density (calculated)	2.261 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.369 mm ⁻¹	
F(000)	1704	
Crystal size	0.150 x 0.100 x 0.050 mm ³	
Theta range for data collection	1.068 to 28.253°.	
Index ranges	0 ≤ h ≤ 15, -17 ≤ k ≤ 15, -26 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	12518	
Independent reflections	9708 [R(int) = 0.0555]	
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %	
Absorption correction	`ScalePack`	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	12518 / 0 / 793	
Goodness-of-fit on F ²	1.122	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0412, wR2 = 0.0933	
R indices (all data)	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1000	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	1.414 and -1.535 e.Å ⁻³	

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)-Au(2)	3.1768(4)	Ag(1)-Ag(2)	2.8887(7)
Ag(1)-Au(1)	2.7776(6)	Ag(2)-Au(2)	2.8013(6)
Au(1)-C(7)	2.052(7)	Au(2)-C(19)	2.042(8)
Au(1)-C(1)	2.056(7)	Au(2)-C(13)	2.061(8)



3.11 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2)_2\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2]_n$ (11)

A una suspensión de $[\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1040 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]$ (0.1678 g, 0.2 mmol), al momento se observa una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

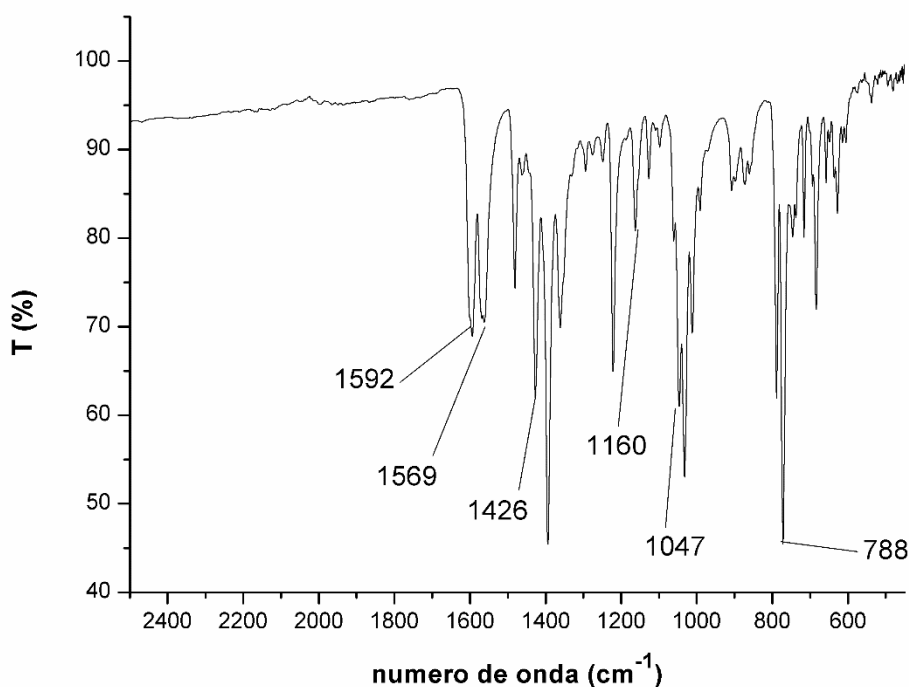
Rendimiento = 83 %

Datos espectroscópicos:

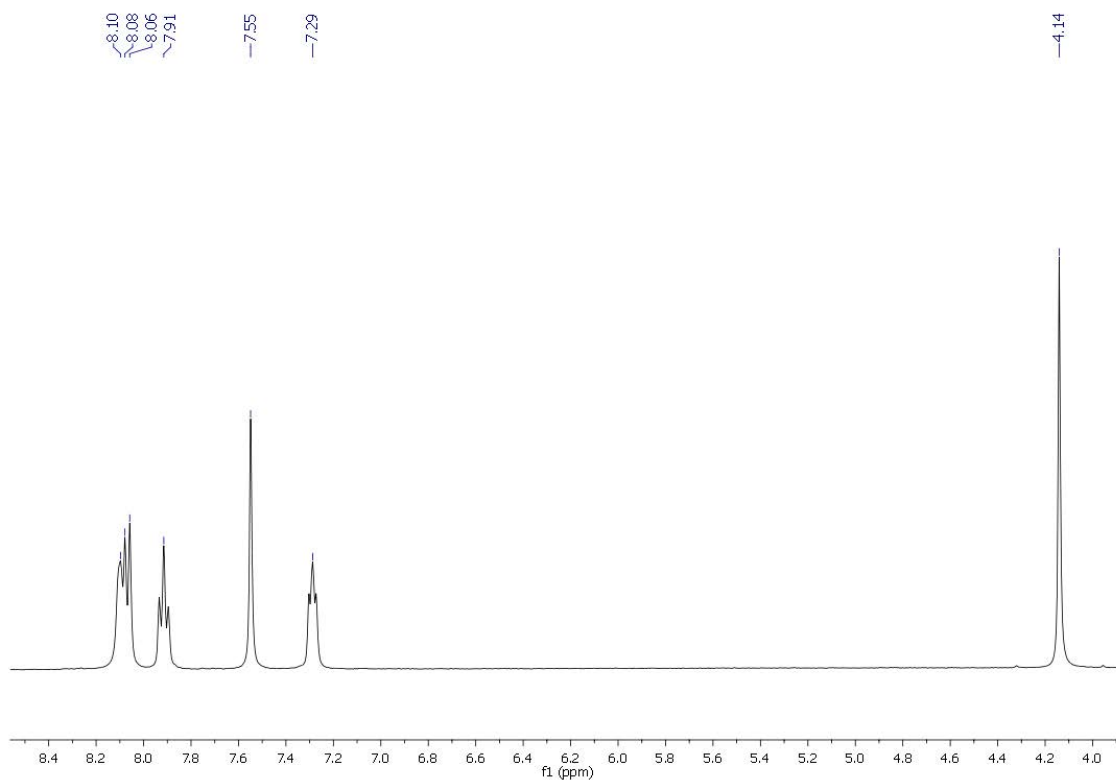
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{54}\text{H}_{22}\text{Ag}_2\text{Au}_2\text{Cl}_8\text{F}_{12}\text{N}_6$ (PM = 1936.12 g/mol): C 34.74, H 1.35, N 4.34. Obtenidos: C 35.09, H 1.88, N 4.76.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) $m/z = 597$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2)_2]^-$, (MALDI-TOF $+$) $m/z = 370$ $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+$.

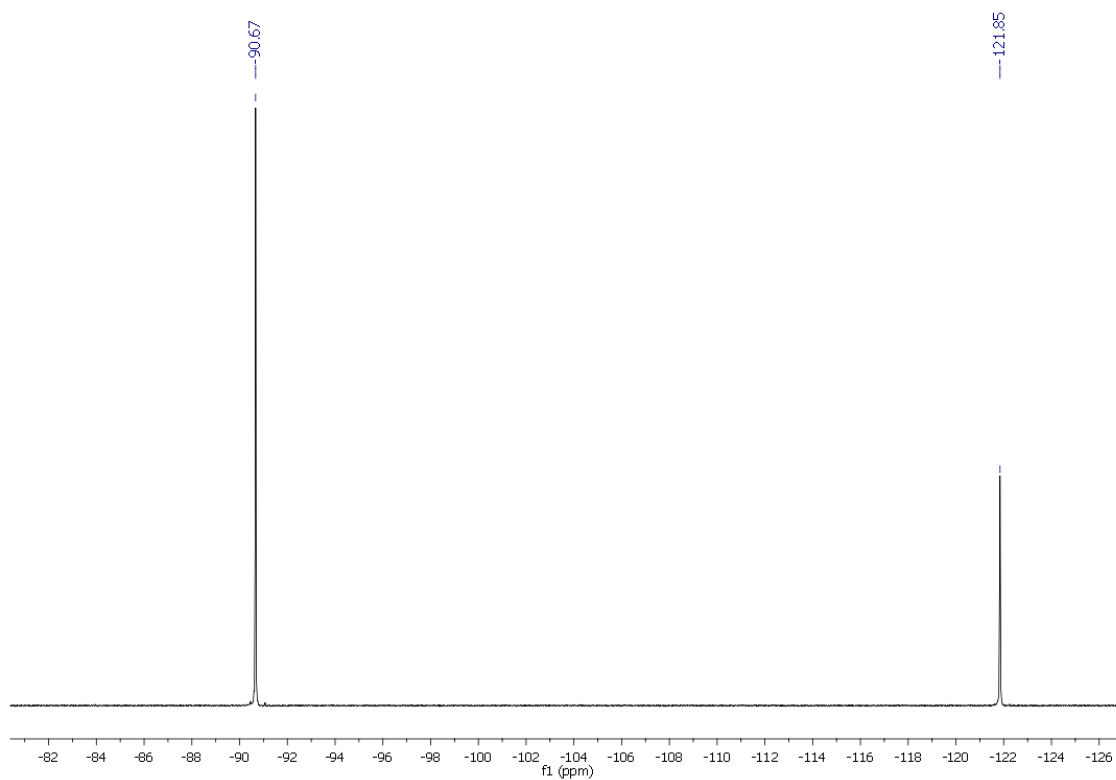
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1426 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1160 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{F}_3\text{Cl}_2))$ a 1592, 1569, 1047, 788 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.10 (m, 2H, H1), 8.07 (m, 2H, H4), 7.91 (m, 2H, H3), 7.55 (s, 2H, H5), 7.29 (m, 2H, H2), 4.14 (s, 3H, CH_3O).



RMN ^{19}F , (d_8 -THF, ppm): δ -90.67 (m, 4F, F_o), -121.85 (m, 2F, F_p).



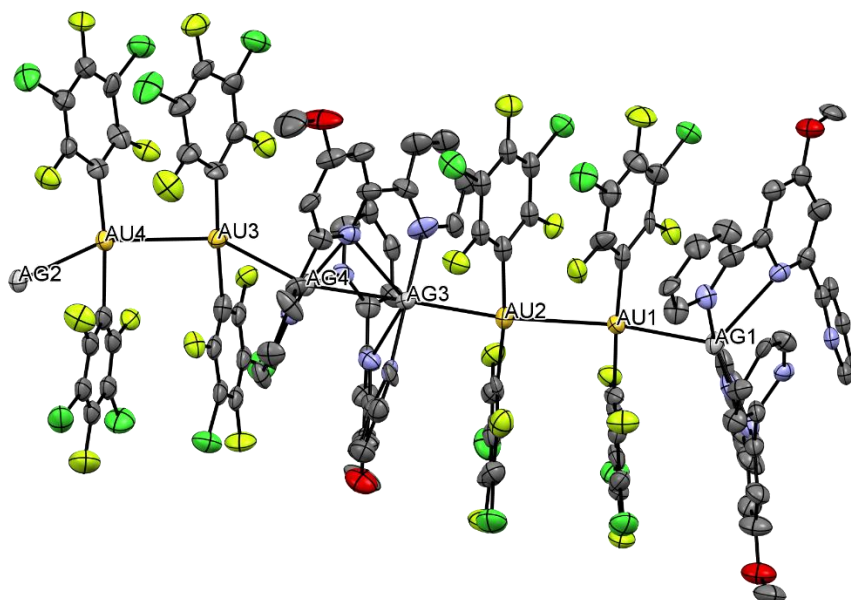
Datos estructurales del complejo [(Au(C₆F₃Cl₂)₂)Ag(4'-CH₃O-terpy)].

Compuesto 11

Empirical formula	C _{24.89} H _{11.56} Ag _{0.89} Au _{0.89} Cl _{3.56} F _{5.33} N _{2.67} O _{0.89}	
Formula weight	860.49	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 21.2199(6) Å	a = 90°.
	b = 27.7843(8) Å	b = 114.517(2)°.
	c = 21.8996(6) Å	g = 90°.
Volume	11747.4(6) Å ³	
Z	18	
Density (calculated)	2.189 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.088 mm ⁻¹	
F(000)	7328	
Crystal size	0.25 x 0.25 x 0.1 mm ³	
Theta range for data collection	1.055 to 28.190°.	
Index ranges	0 ≤ h ≤ 28, 0 ≤ k ≤ 36, -28 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	165813	
Independent reflections	27074 [R(int) = 0.096]	
Completeness to theta = 25.242°	99.0 %	
Absorption correction	`ScalePack`	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	27074 / 424 / 1472	
Goodness-of-fit on F ²	1.110	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1115, wR2 = 0.3136	
R indices (all data)	R1 = 0.1594, wR2 = 0.3418	
Extinction coefficient	0.00010(2)	
Largest diff. peak and hole	8.227 and -3.482 e.Å ⁻³	

Distancias (Å) seleccionadas

Au(1)-Au(2)	3.2356(12)	Au(3)-Au(4)	3.2324(12)
Au(1)-Ag(2)	2.8883(19)	Au(2)-Ag(3)	2.8726(19)
Au(3)-Ag(4)	2.8900(19)	Ag(1)-Ag(2)	2.966(2)
Ag(3)-Ag(4)	2.965(2)	Au(1)-C(33)	2.08(2)
Au(1)-C(33)	2.08(2)	Au(2)-C(51)	2.04(3)
Au(2)-C(51)	2.04(3)	Au(3)-C(95)	1.99(2)
Au(3)-C(95)	1.99(2)	Au(4)-C(107)	2.04(2)
Au(4)-C(107)	2.04(2)		



3.12 Síntesis de $[(\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2)\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2][\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]$ (12)

A una suspensión de $[\text{Ag}_2(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,1040 g, 0,1 mmol) en 20 ml de THF se añaden 2 equivalentes de $(\text{NBu}_4)[\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]$ (0.1876g, 0.2 mmol). Instantáneamente aparece una ligera turbidez blanca. Después de 2 horas de agitación, se reduce a mínimo volumen y la posterior adición de *n*-hexano conduce a un sólido blanco que se filtra y se lava 3 veces con una mezcla isopropanol/dietiléter (1:2) para eliminar el $(\text{NBu}_4)(\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

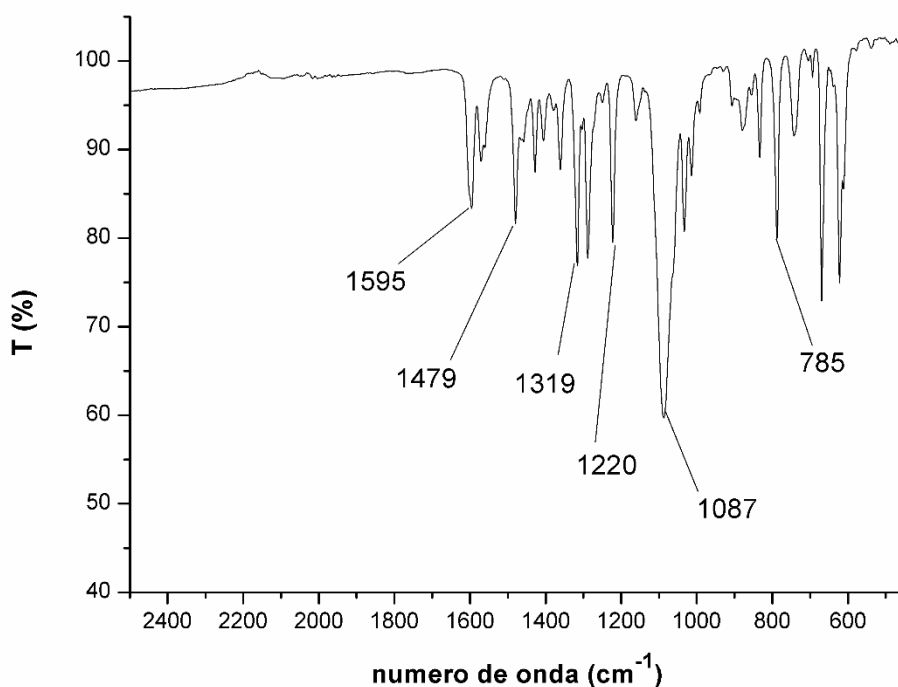
Rendimiento = 86 %

Datos espectroscópicos:

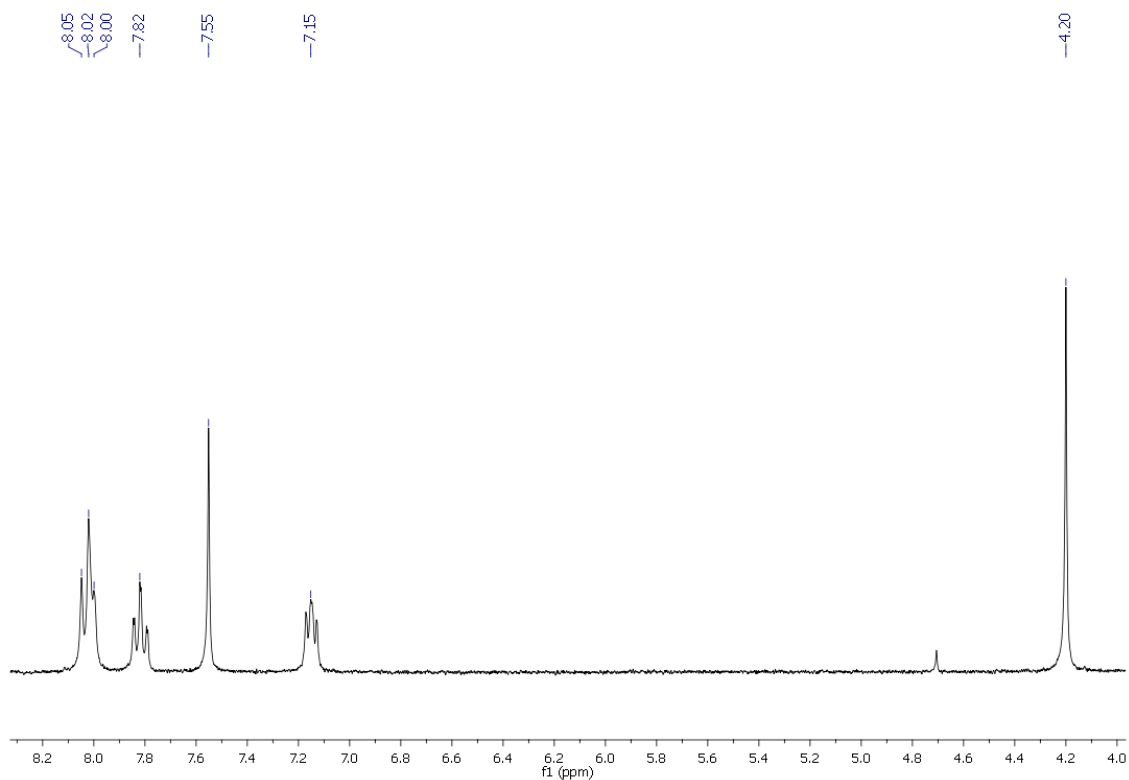
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{28}\text{H}_{13}\text{AgAuCl}_{10}\text{N}_3\text{O}$ (PM = 1066.79 g/mol): C 31.52, H 1.23, N 3.94. Obtenidos: C 32.08, H 1.52, N 3.06.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) $m/z = 694$ $[\text{Au}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2]^-$, (MALDI-TOF $+$) $m/z = 370$ $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1595 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1479 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1220 cm^{-1} , $\nu(\text{Au}-(\text{C}_6\text{Cl}_5))$ a $1319, 1087, 785\text{ cm}^{-1}$.



RMN ^1H , (d_8 -THF, ppm): δ 8.05–8.00 (m, 4H, H1+H4), 7.82 (m, 2H, H2), 5.75 (s, 2H, H5), 7.15 (m, 2H, H3), 4.20 (s, 3H, CH_3O).



Datos estructurales del complejo [(Au(C₆Cl₅)₂)Ag(4'-CH₃O-terpy)].

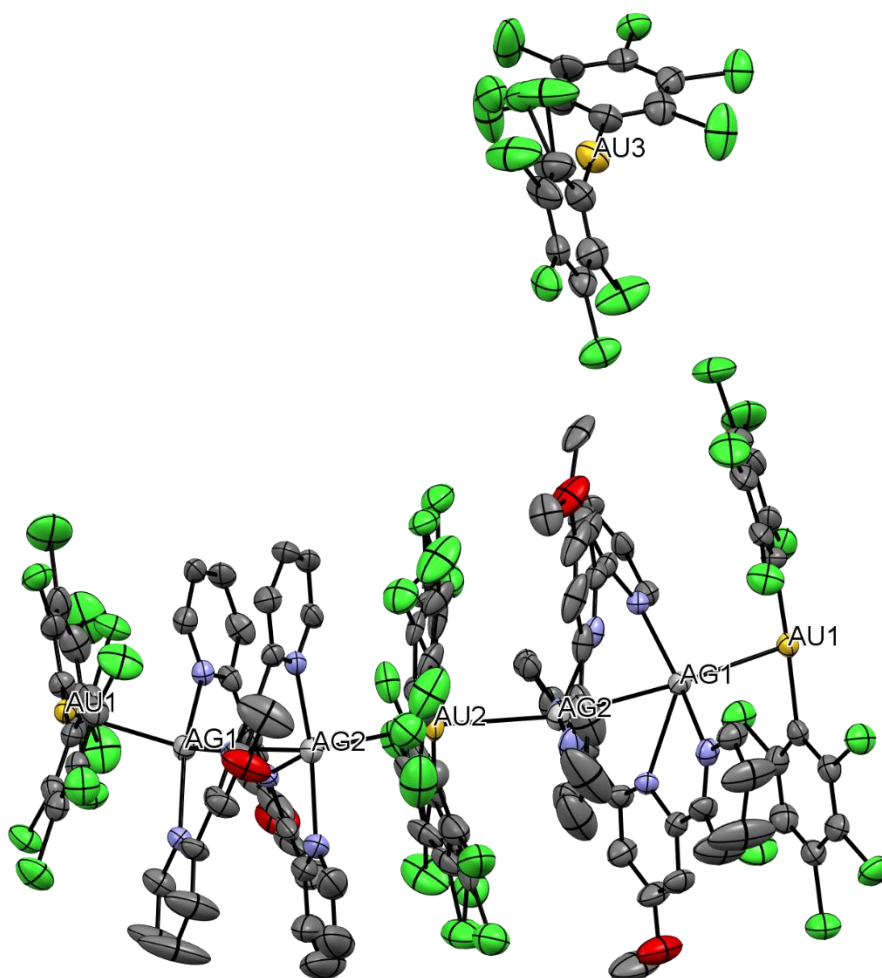
Compuesto 12

Empirical formula	C _{20.81} H _{9.19} Ag _{0.75} Au _{0.75} Cl _{7.50} N _{2.25} O _{0.75}	
Formula weight	797.24	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Hexagonal	
Space group	P 31 2 1	
Unit cell dimensions	a = 26.7908(2) Å	α = 90°.
	b = 26.7908(2) Å	β = 90°.
	c = 17.1709(2) Å	γ = 120°.
Volume	10673.2(2) Å ³	
Z	16	
Density (calculated)	1.985 Mg/m ³	
Absorption coefficient	5.448 mm ⁻¹	
F(000)	6045	
Crystal size	0.425 x 0.275 x 0.250 mm ³	
Theta range for data collection	2.530 to 27.479°.	
Index ranges	-34 ≤ h ≤ 34, -29 ≤ k ≤ 29, 0 ≤ l ≤ 22	
Reflections collected	165823	
Independent reflections	16338 [R(int) = 0.079]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	'Scalepack'	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	16055 / 0 / 794	
Goodness-of-fit on F ²	1.031	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0466, wR2 = 0.1202	
R indices (all data)	R1 = 0.0588, wR2 = 0.1284	
Absolute structure parameter	0.5	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	2.715 and -2.060 e.Å ⁻³	

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-Au(1)	2.8613(10)	Ag(2)-Au(2)	2.8706(9)
Ag(1)-Ag(2)	2.9199(13)	Au(1)-C(39)	2.047(12)
Au(1)-C(33)	2.062(12)	Au(2)-C(45)	2.053(16)
Au(3)-C(51)	2.049(18)		

Estructura molecular compuesto 12



Se observa desorden en los ligandos pentaclorofenilo unidos a Au2 y Au3.

3.13 Síntesis de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})][\text{BF}_4]$ (13)

Se prepara una suspensión de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g 0.32 mmol), en tolueno, bajo atmosfera inerte. Sobre esta se añade 1 equivalente de PPh_3 (0.0839g 0.32 mmol) y seguidamente se añade 1 equivalente de terpy (0.0746 g 0.32 mmol), conforme avanza la reacción se observa la aparición de un precipitado naranja. Tras 3 horas en agitación se lleva a sequedad obteniéndose un sólido naranja.

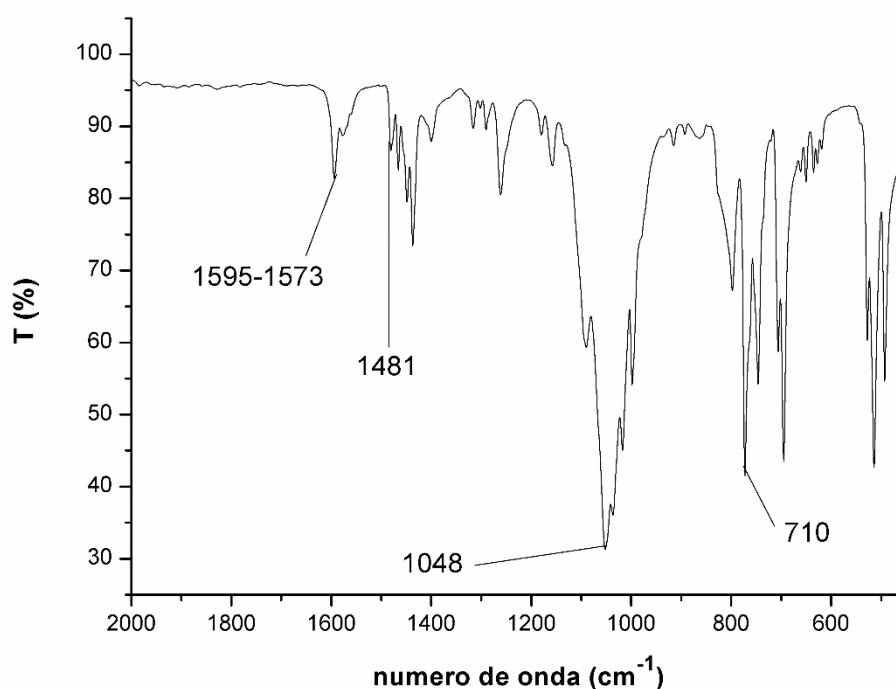
Rendimiento = 91 %

Datos espectroscópicos:

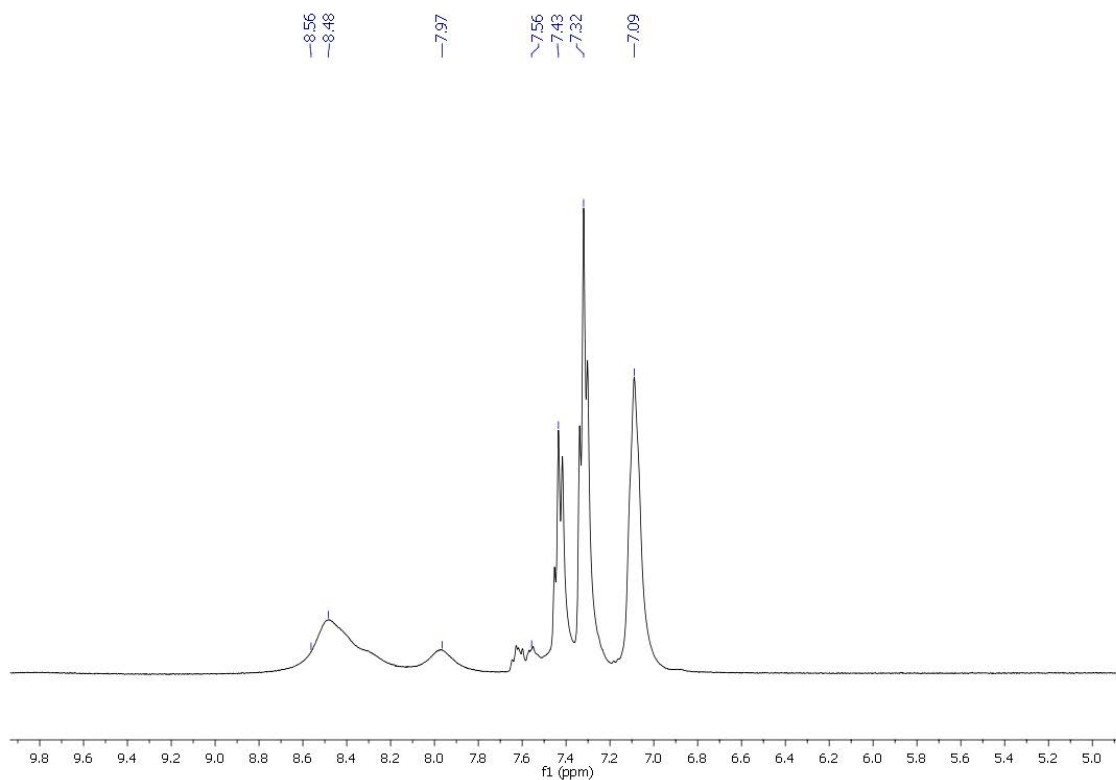
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{BCuF}_4\text{N}_3\text{P}$ (PM = 645.90 g/mol): C 61.36, H 4.06, N 6.50. Obtenidos: C 62.16, H 3.79, N 6.88.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, . MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})]^+ = 558; [\text{Cu}(\text{terpy})]^+ = 296; [\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 587.$

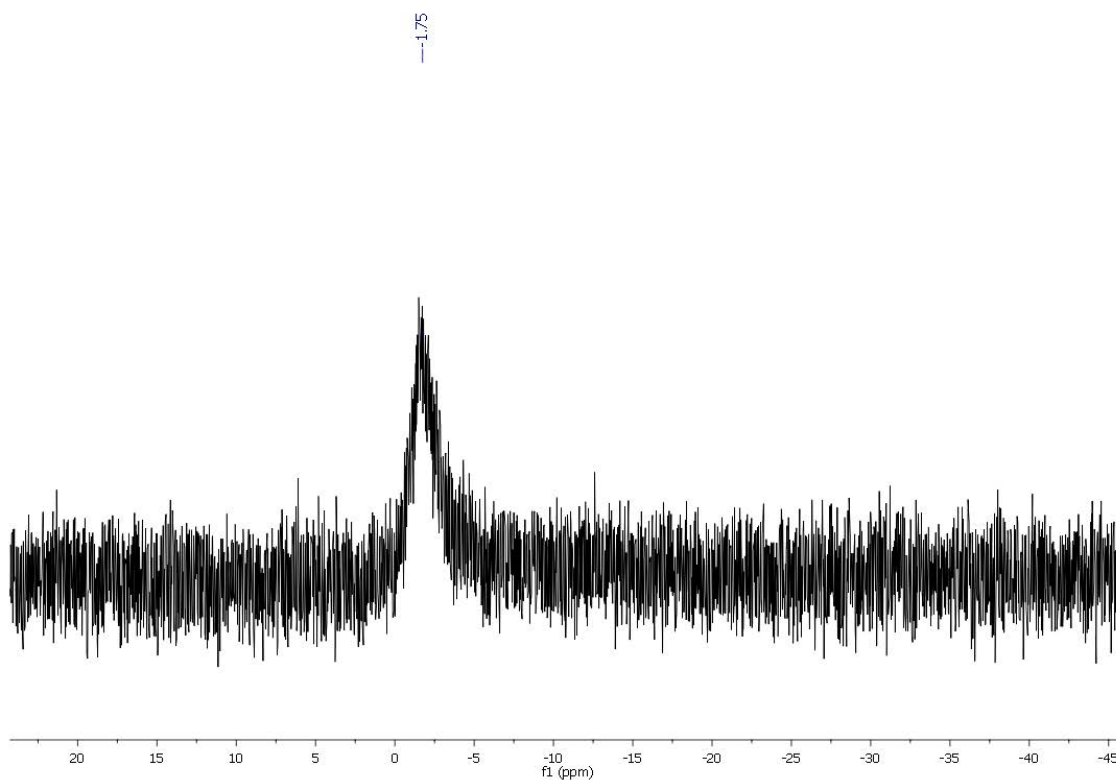
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1595–1573 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1481 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1048–1019 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{C})$ a 710 cm^{-1}



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): δ 8.58–7.56 (terpy), 7.43–7.09 (PPh $_3$)



RMN ^{31}P , (d_6 -DMSO, ppm): δ -1.75 (PPh $_3$)



3.14 Síntesis de $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})][\text{BF}_4]$ (14)

Sobre una suspensión de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g 0.32 mmol) en tolueno, bajo atmosfera inerte, se añade 1 equivalente de PMe_3 (320 μl 0.32 mmol) y 1 equivalente de terpy (0.0746 g 0.32 mmol). Conforme avanza la reacción se observa la aparición de un precipitado amarillo. Tras 3 horas en agitación se lleva a sequedad obteniéndose un sólido amarillo.

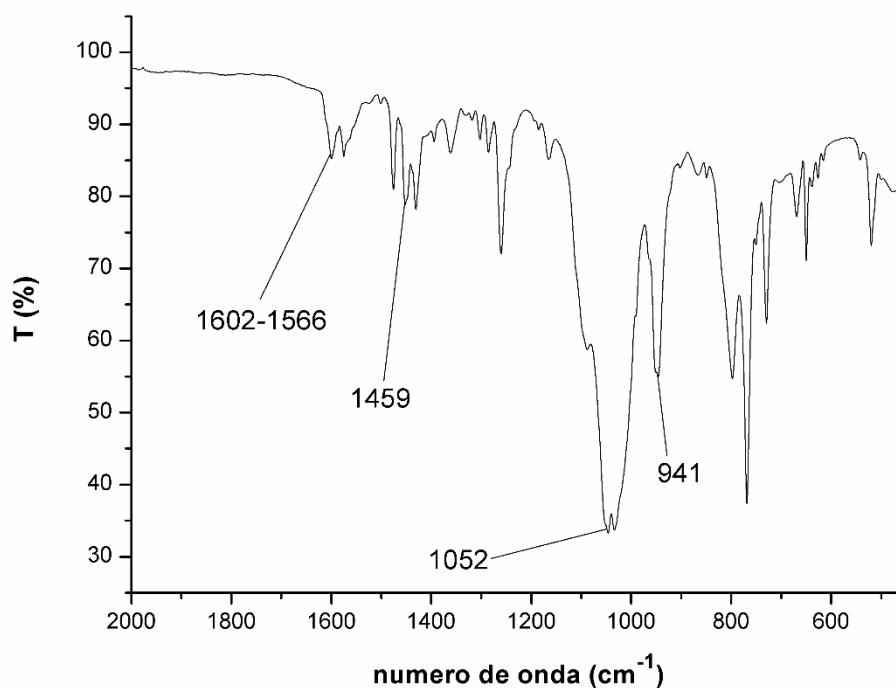
Rendimiento = 89 %

Datos espectroscópicos:

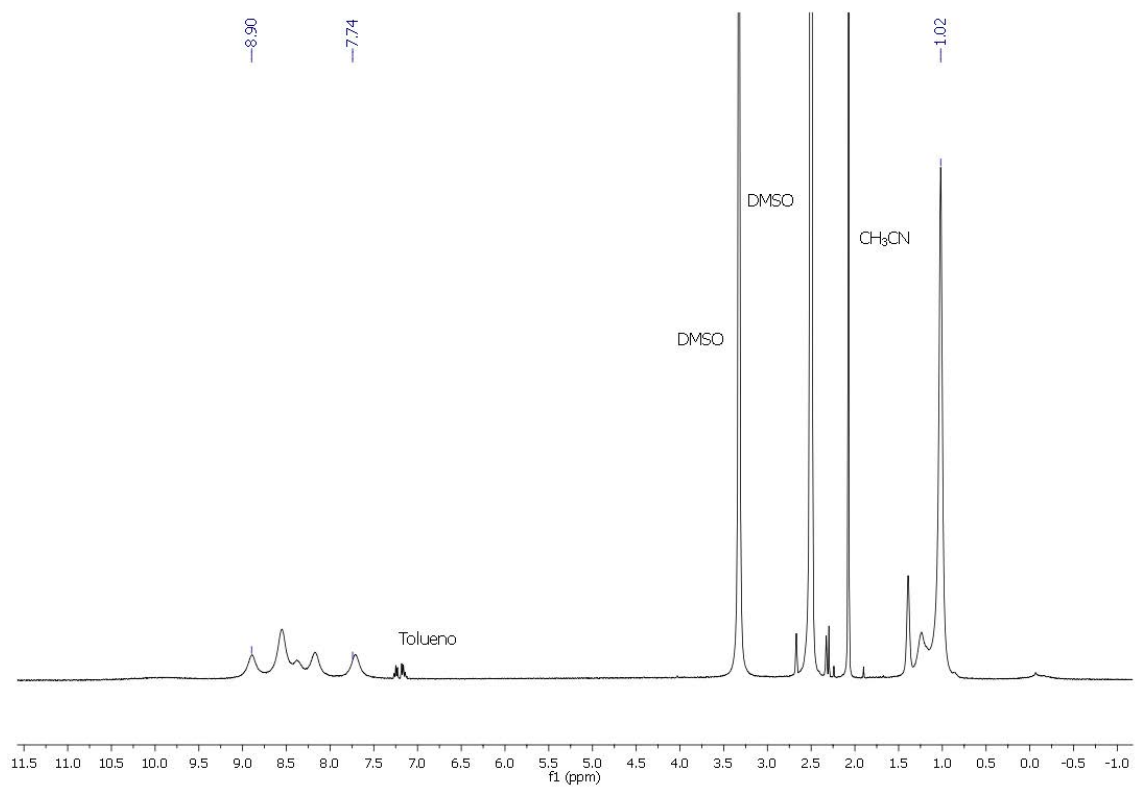
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BCuF}_4\text{N}_3\text{P}$ (PM = 459.69 g/mol): C 47.03, H 4.38, N 9.14. Obtenidos: C 46.71, H 4.96, N 9.88.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) m/z: $[\text{BF}_4]^-$ = 87, MALDI-TOF(+) m/z: $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})]^+$ = 372; $[\text{Cu}(\text{terpy})]^+$ = 296; $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_2]^+$ = 215.

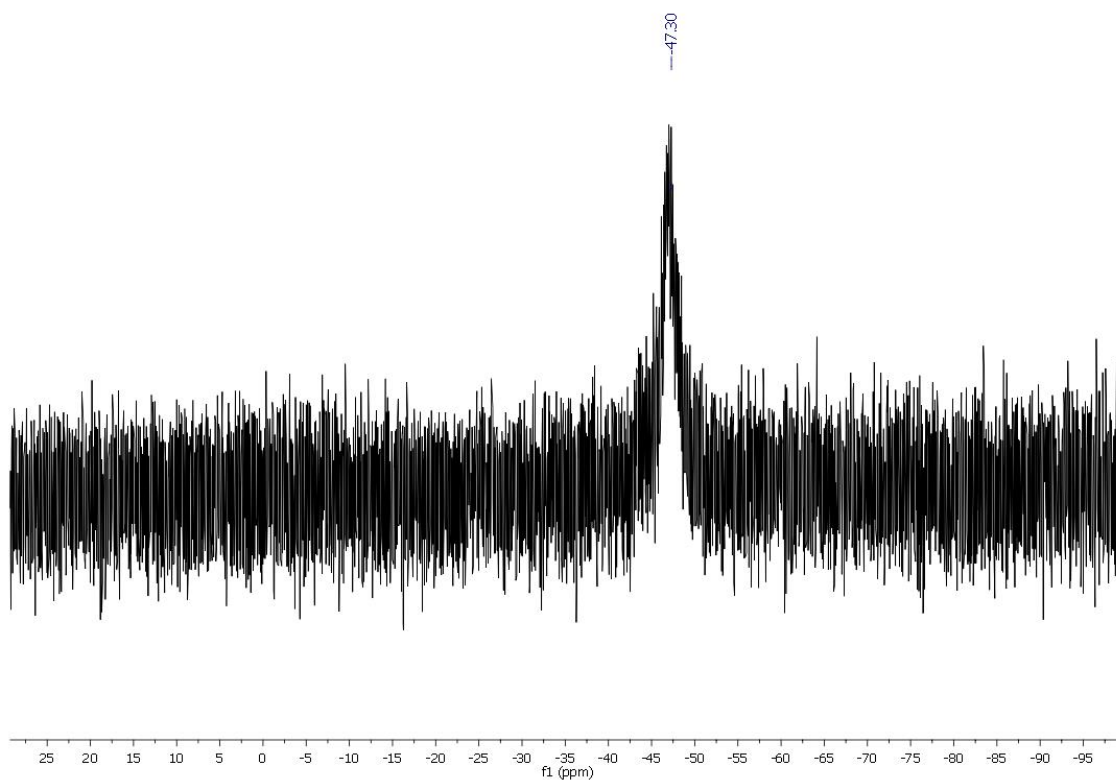
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1602\text{--}1566\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1459 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a $1052\text{--}1029\text{ cm}^{-1}$ y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ a 941 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): δ 8.90–7.74 (terpy), 1.02 (PMe_3)



RMN ^{31}P , (d_6 -DMSO, ppm): δ -47.30 (PMe_3)



3.15 Síntesis de $[\text{Cu}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_2$ (15)

Se prepara una suspensión de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g 0.32 mmol) en tolueno, bajo atmosfera inerte, sobre la que se añade se añade 1 equivalente de PPh_3 (0.0839 g 0.32 mmol) y 0.5 equivalentes de tetra-2-piridinilpirazina (0.0621 g 0.16 mmol). Conforme avanza la reacción se observa la aparición de un precipitado marrón. Tras 3 horas en agitación se lleva a sequedad obteniéndose un sólido marrón.

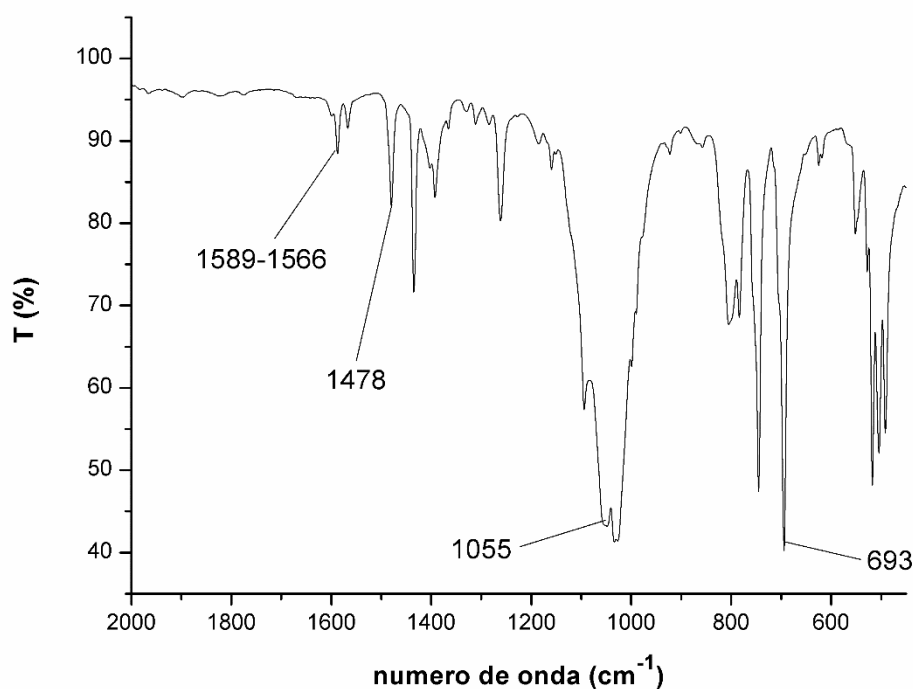
Rendimiento = 87 %

Datos espectroscópicos:

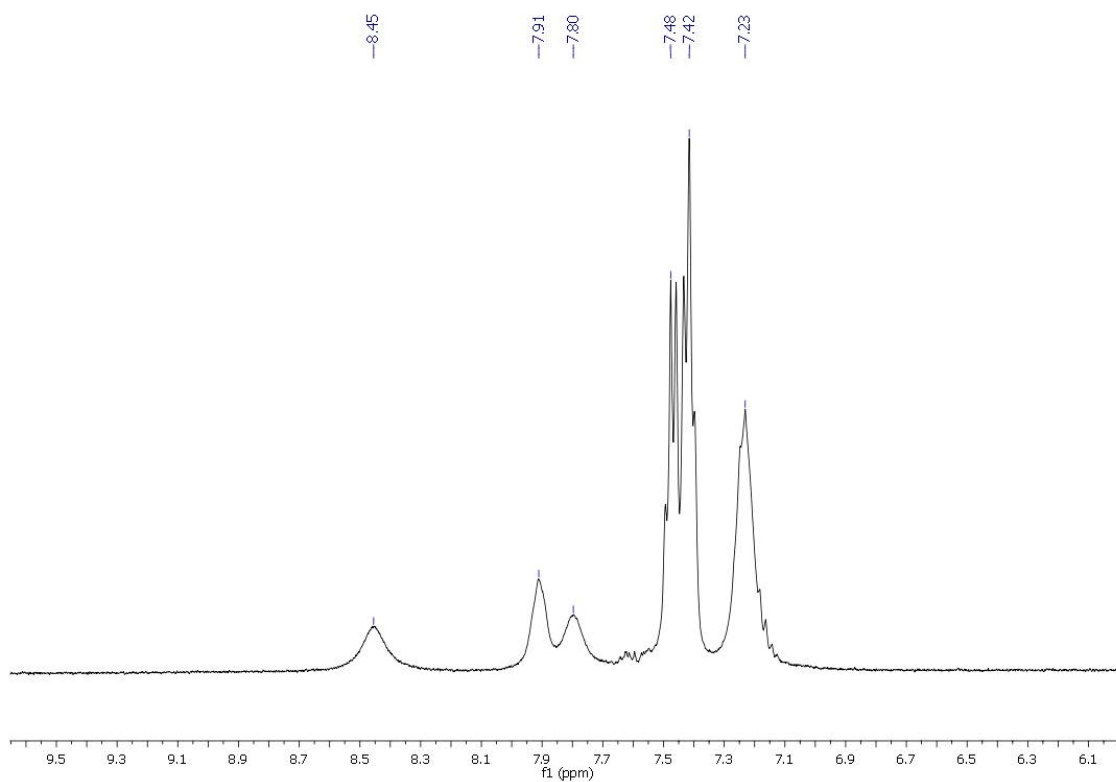
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{60}\text{H}_{46}\text{B}_2\text{Cu}_2\text{F}_8\text{N}_6\text{P}_2$ (PM = 1213.70 g/mol): C 59.38, H 3.82, N 6.92. Obtenidos: C 60.11, H 3.42, N 7.26.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) m/z: $[\text{BF}_4]^- = 87$, MALDI-TOF(+) m/z: $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 713$; $[\text{Cu}(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 451$; $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 587$.

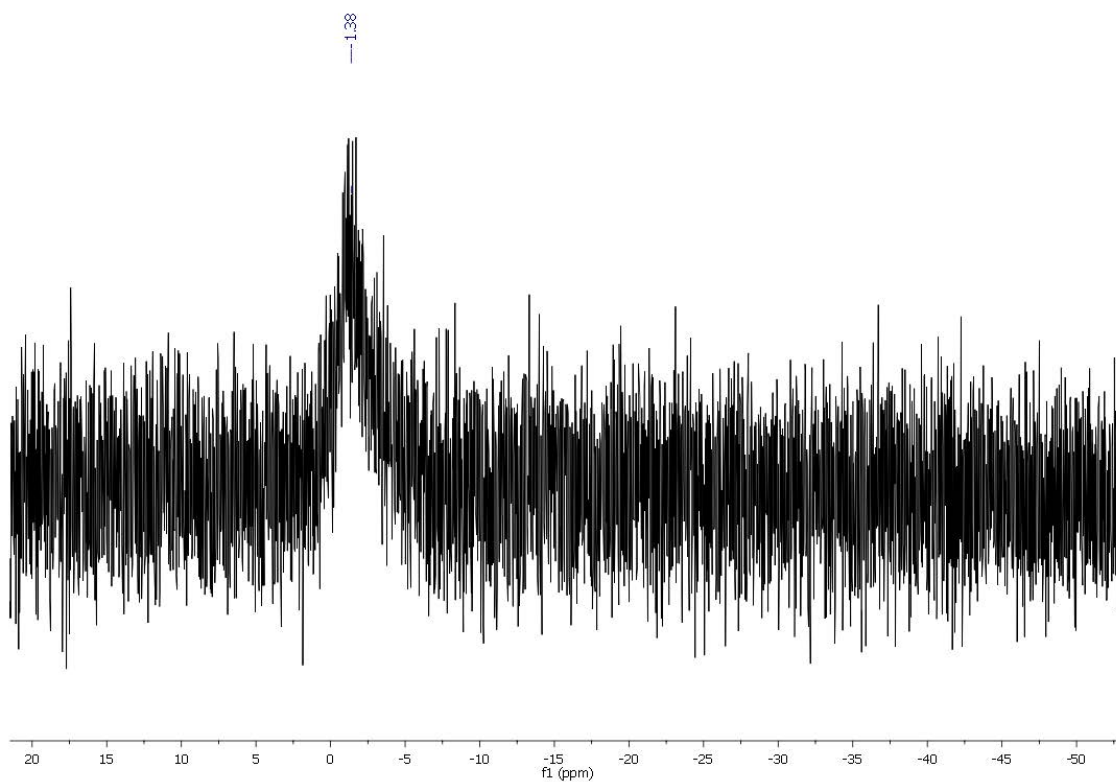
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1589\text{--}1566\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1478 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a $1055\text{--}1022\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{P}-\text{C})$ a 693 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): δ 8.45–7.80 (tera-2-piridinilpirazina), 7.48–7.23 (PPh_3)



RMN ^{31}P , (d_6 -DMSO, ppm): δ -1.38 (PPh_3)



3.16 Síntesis de $[\text{Cu}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_2$ (16)

A una suspensión de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g 0.32 mmol) en tolueno, bajo atmósfera inerte, se añade se añade 1 equivalente de PMe_3 (320 μl mmol) y 0.5 equivalentes de tetra-2-piridinilpirazina (0.0621 g 0.16 mmol). Conforme avanza la reacción se observa la aparición de un precipitado granate. Tras 3 horas en agitación se lleva a sequedad obteniéndose un sólido granate.

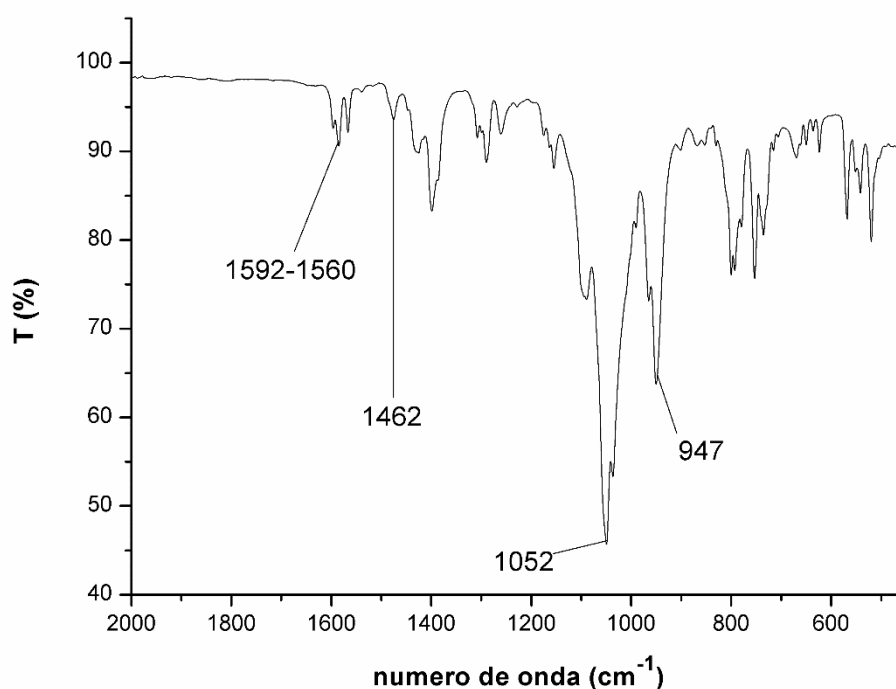
Rendimiento = 87 %

Datos espectroscópicos:

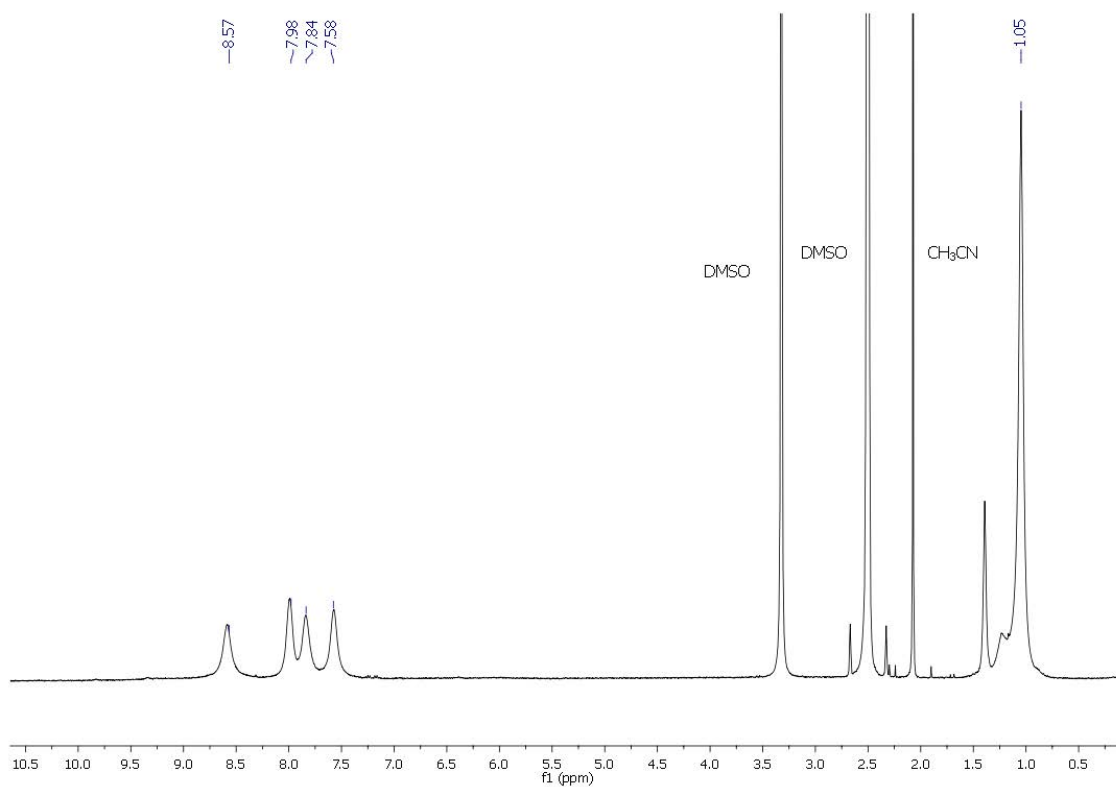
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{Cu}_2\text{F}_8\text{N}_6\text{P}_2$ (PM = 841.28 g/mol): C 42.83, H 4.07, N 9.99. Obtenidos: C 43.54, H 3.76, N 10.85.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) m/z: $[\text{BF}_4]^- = 87$, MALDI-TOF(+) m/z: $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 527$; $[\text{Cu}(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 451$, $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_2]^+ = 215$.

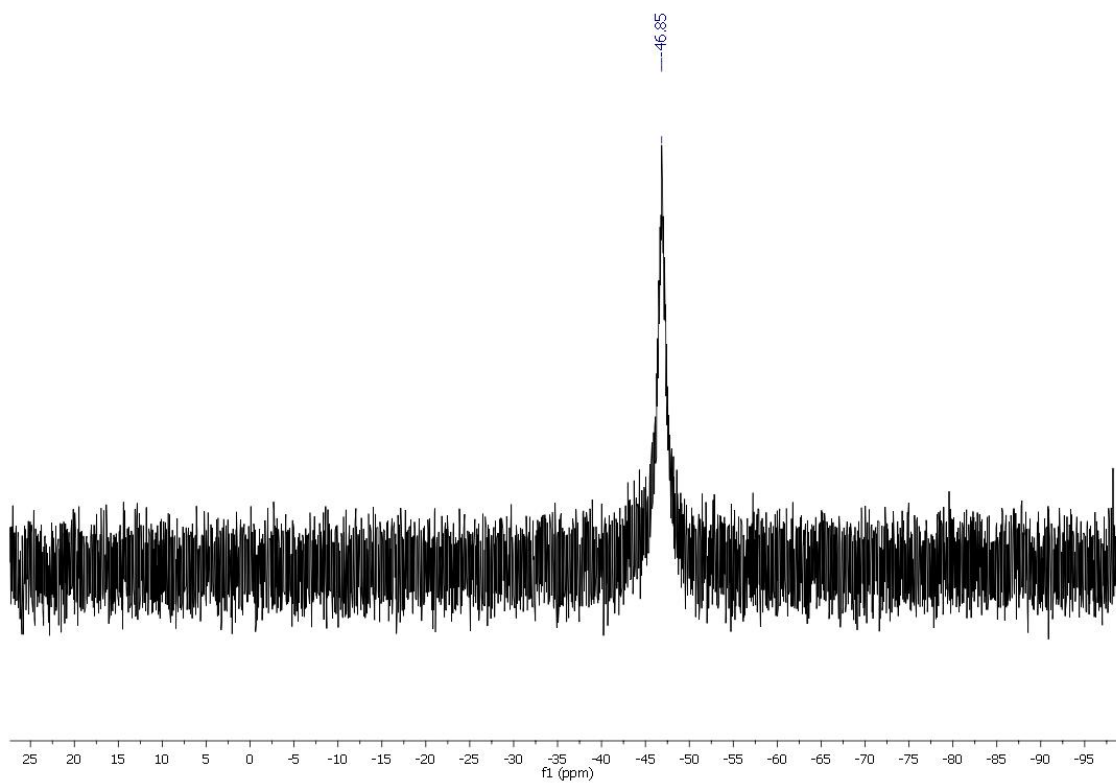
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1592–1560 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1462 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1052–1034 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ a 947 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): δ 8.57–7.58 (tetra-2-piridinilpirazina), 1.05(PMe_3)



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): δ -46.85 (PMe_3)



3.18 Síntesis de [Ag(terpy)][BF₄] (18)

Se prepara una disolución de AgBF₄ (0,100 g 0,51 mmol) en 20 ml de dietiléter y se añade 1 equivalente del ligando terpy (0,1189 g 0.15 mmol), tras la cual se observa la aparición de un precipitado blanco. Pasadas 2 horas de reacción se procede al filtrado obteniéndose un sólido blanco.

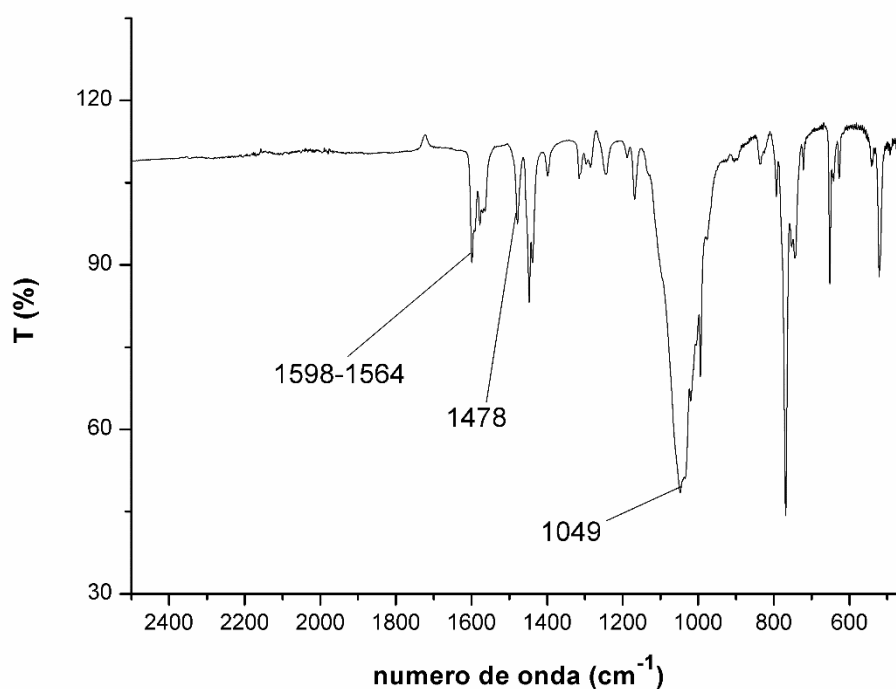
Rendimiento = 88 %

Datos espectroscópicos:

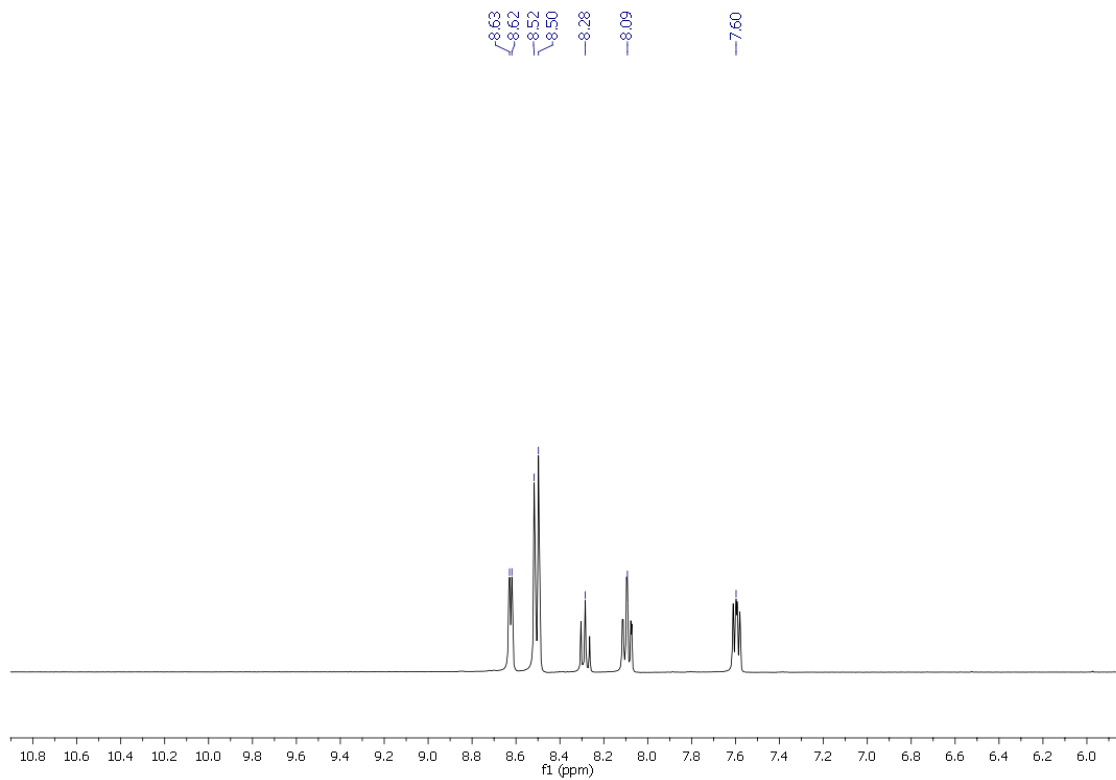
Análisis elemental: Calculados para C₁₅H₁₁AgBF₄N₃ (PM = 427.40 g/mol): C 42.10, H 2.59, N 9.82. Obtenidos: C 42.93, H 2.01, N 10.14.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) m/z = [BF₄]⁻ 87. MALDI-TOF(+) m/z: [Ag(terpy)]⁺ = 340, [Ag(terpy)₂]⁺ = 573.

FT-IR(ATR): ν(C = N) a 1598–1564 cm⁻¹, ν(C = C) a 1478 cm⁻¹, ν(C^{Ar}-H) a 1049 cm⁻¹.



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 8.63$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.52$ – 8.50 (m, 4H, H5+H4), $\delta = 8.28$ (m, 2H, H6), $\delta = 8.09$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.77$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1,61$ Hz), $\delta = 7.60$ (m, 2H, H2).



3.19 Síntesis de $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})][\text{BF}_4]$ (19)

A una disolución de AgBF_4 (0,100 g 0,51 mmol) en 20 ml de dietiléter y se adiciona 1 equivalente de $4'\text{-CH}_3\text{O-terpy}$ (0,1342 g 0.15 mmol), inmediatamente se observa la aparición de un precipitado blanco. Transcurridas 2 horas de reacción se procede al filtrado obteniéndose un sólido blanco.

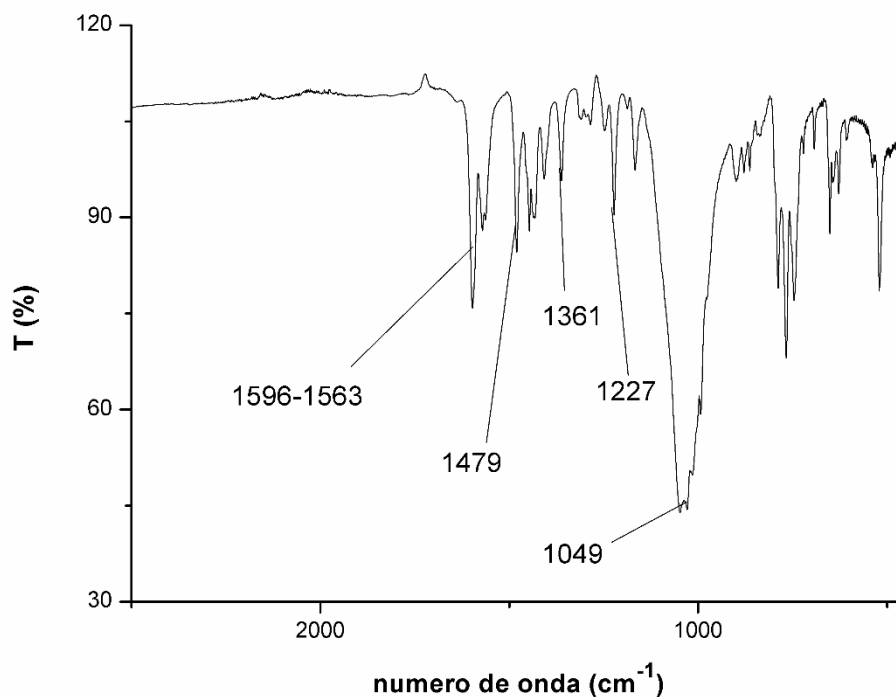
Rendimiento = 86 %

Datos espectroscópicos:

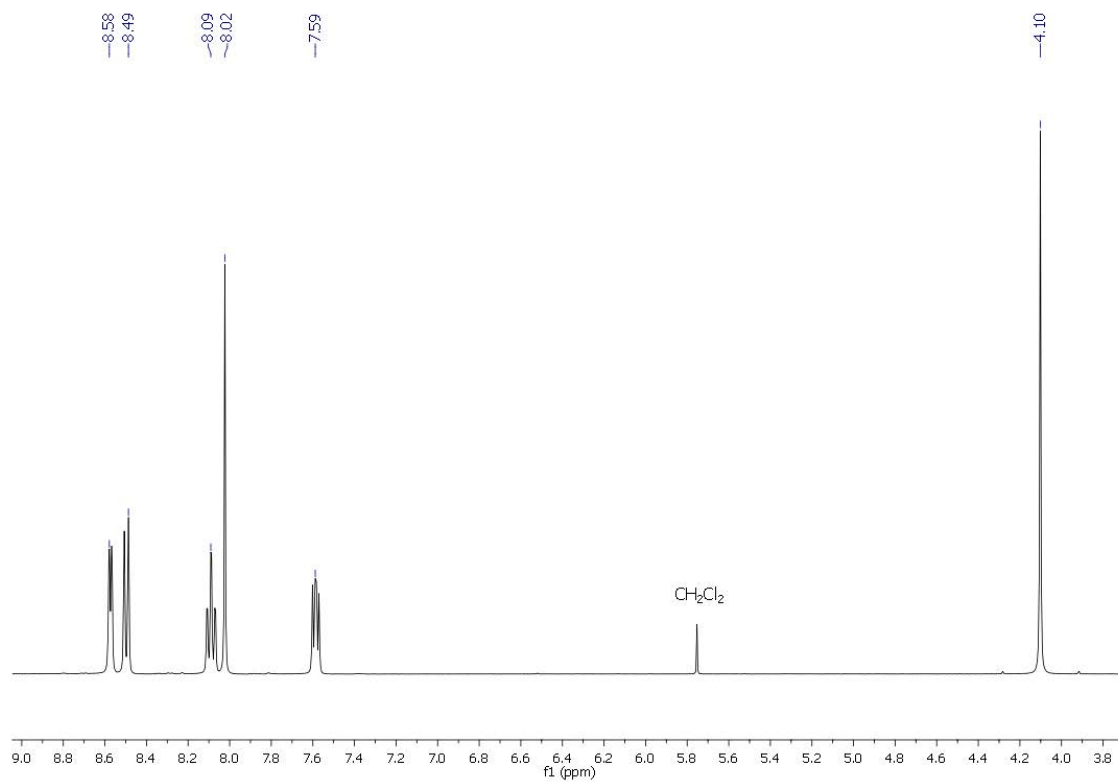
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{O}$ (457,83) C 41.96, H 2.86, N 9.18. Obtenidos: C 42,18, H 2,99, N 9,36.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+ = 370$, $[\text{Ag}(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})_2]^+ = 633$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C} = \text{N})$ 1596–1563 cm^{-1} , $\nu(\text{C} = \text{C})$ 1479 cm^{-1} , $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ 1049 cm^{-1} , $\nu(\text{Ar-O})$ 1361 cm^{-1} y $\nu(\text{C-O})$ 1227 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): $\delta = 8.58$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.49$ (d, 2H, H4), $\delta = 8.09$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.86$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.52$ Hz), $\delta = 8.02$ (s, 2H, H5), $\delta = 7.59$ (m, 2H, H2), 4.10 (s, 3H, CH_3O).



3.20 Síntesis de $[\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})][\text{BF}_4]$ (20)

Se prepara una disolución de AgBF_4 (0,100 g 0,51 mmol) en 20 ml de dietiléter y se añade 1 equivalente de $4'\text{-Cl-terpy}$ (0,1365 g 0.15 mmol), al momento se observa la aparición de un precipitado blanco. Transcurridas 2 horas de reacción se procede al filtrado obteniéndose un sólido blanco.

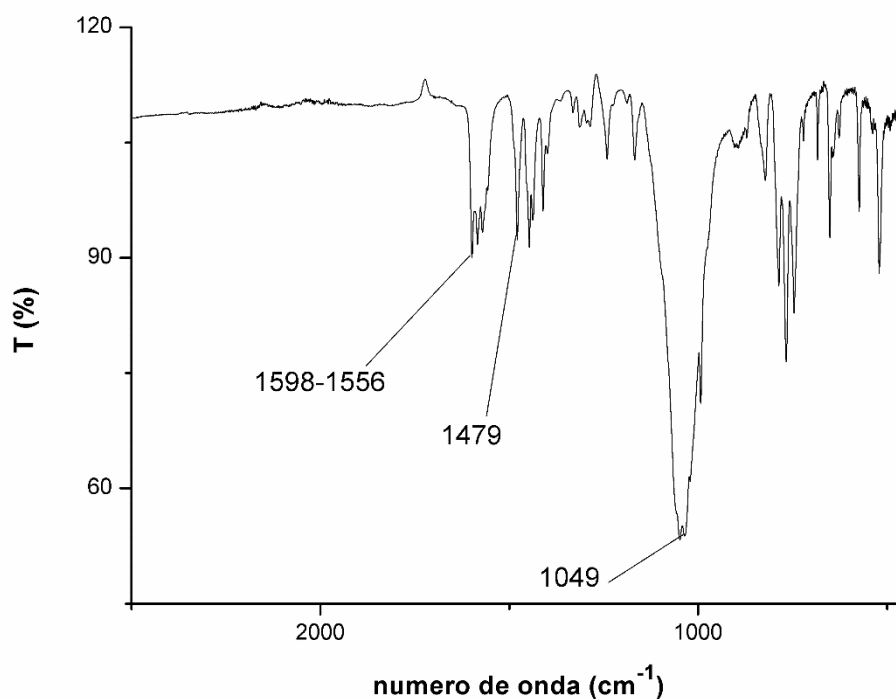
Rendimiento = 90 %

Datos espectroscópicos:

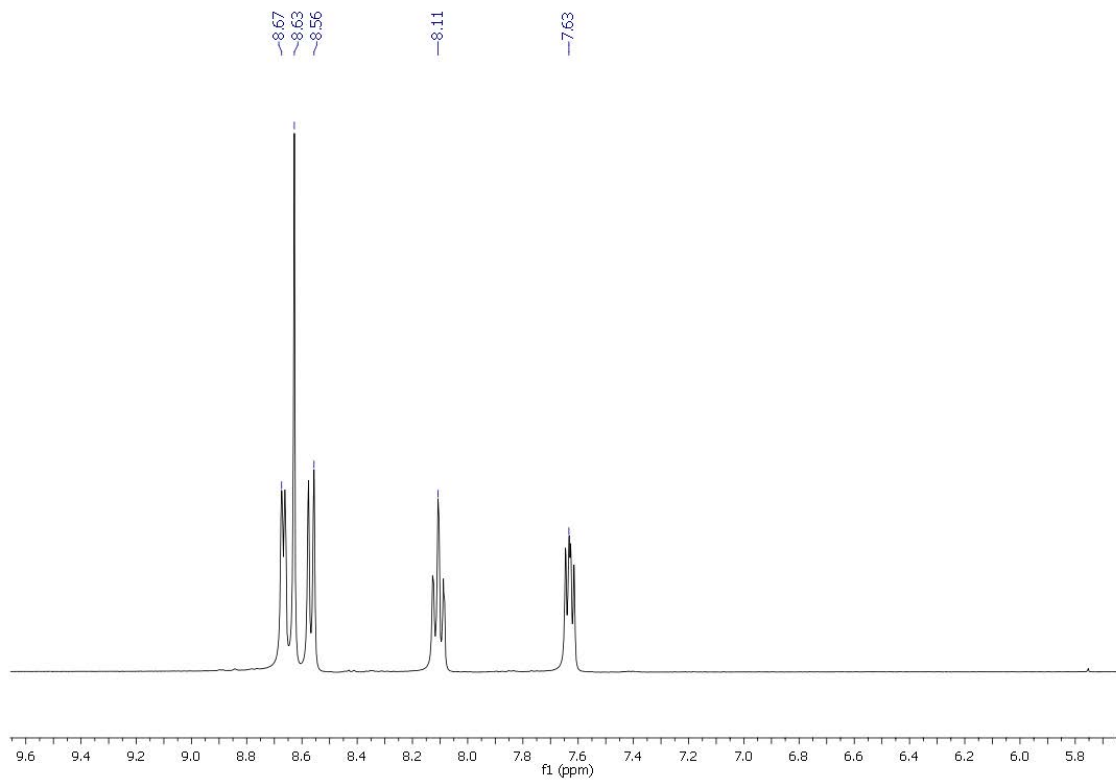
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{AgBClF}_4\text{N}_3$ (462,28) C 38.96, H 2.18, N 9,09. Obtenidos: C 38.74; H 2.22, N 9,16.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})]^+ = 376$, $[(\text{Ag}(4'\text{-Cl-terpy})_2)]^+ = 643$.

FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1598–1556 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1479 cm^{-1} , $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1049 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 8.67$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.63$ (s, 2H, H5), $\delta = 8.56$ (m, 2H, H4), $\delta = 8.11$ (m, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.88$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.60$ Hz), $\delta = 7.63$ (m, 2H, H2).



3.21 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})][\text{BF}_4]$ (21)

A una disolución de $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$ (0.100 g 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añade 1 equivalente de terpy (0,0509 g 0.22 mmol). Tras 2 horas de reacción se reduce el volumen al mínimo y tras la adición de dietiléter como agente precipitante se obtiene un solido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtrado.

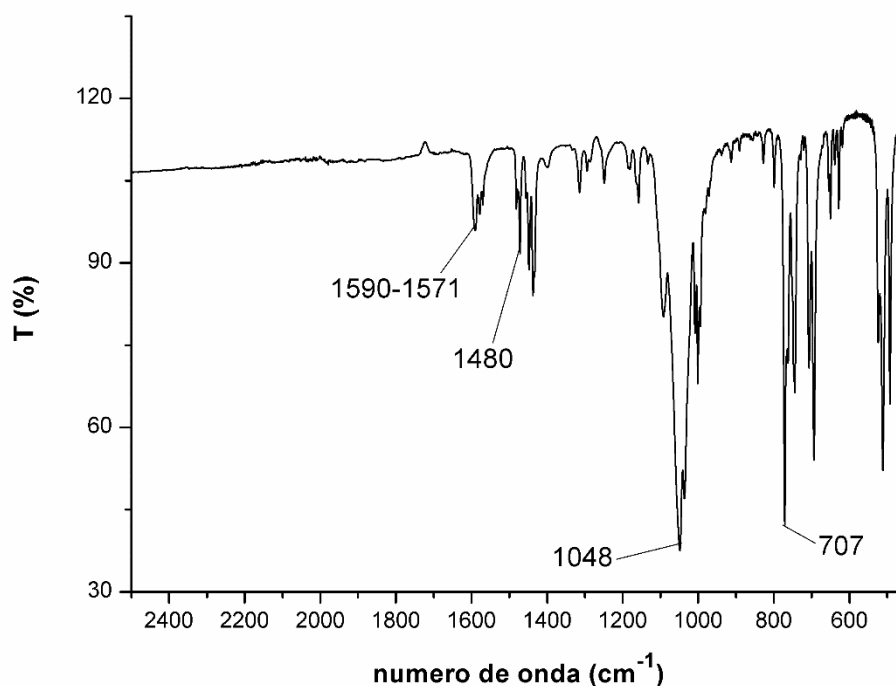
Rendimiento = 85 %

Datos espectroscópicos:

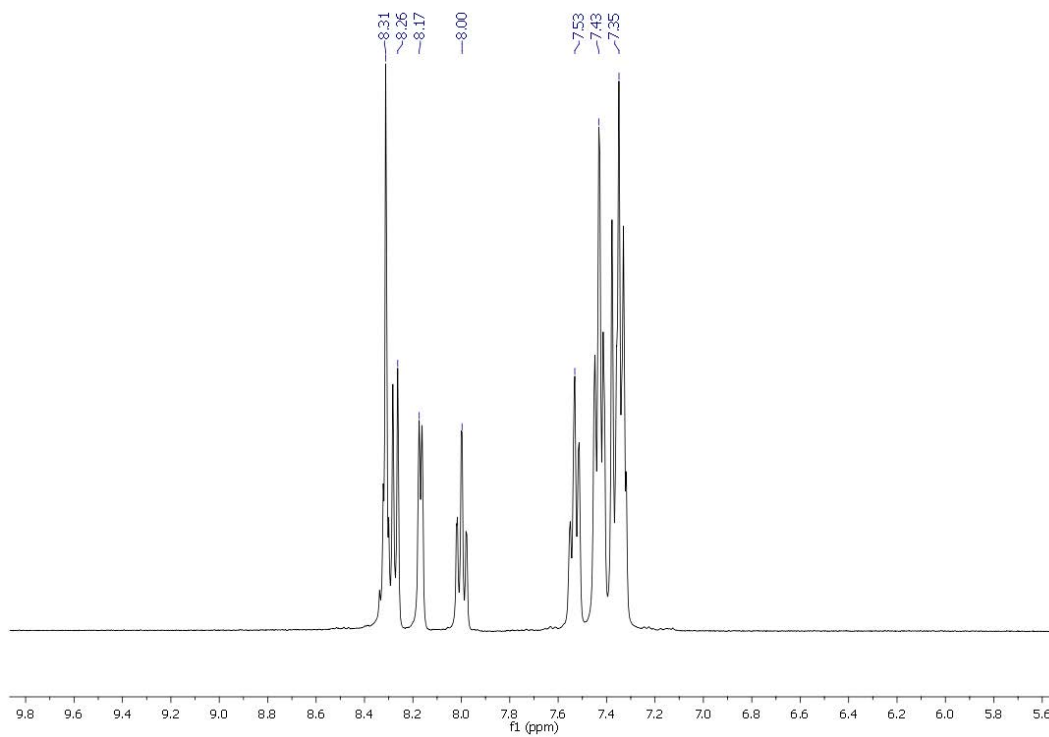
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{P}$ (690,22) C 57.42, H 3.80, N 6,09. Obtenidos: C 57.78; H 3.91, N 6.14.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, . MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})]^+ = 602$, $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 631$

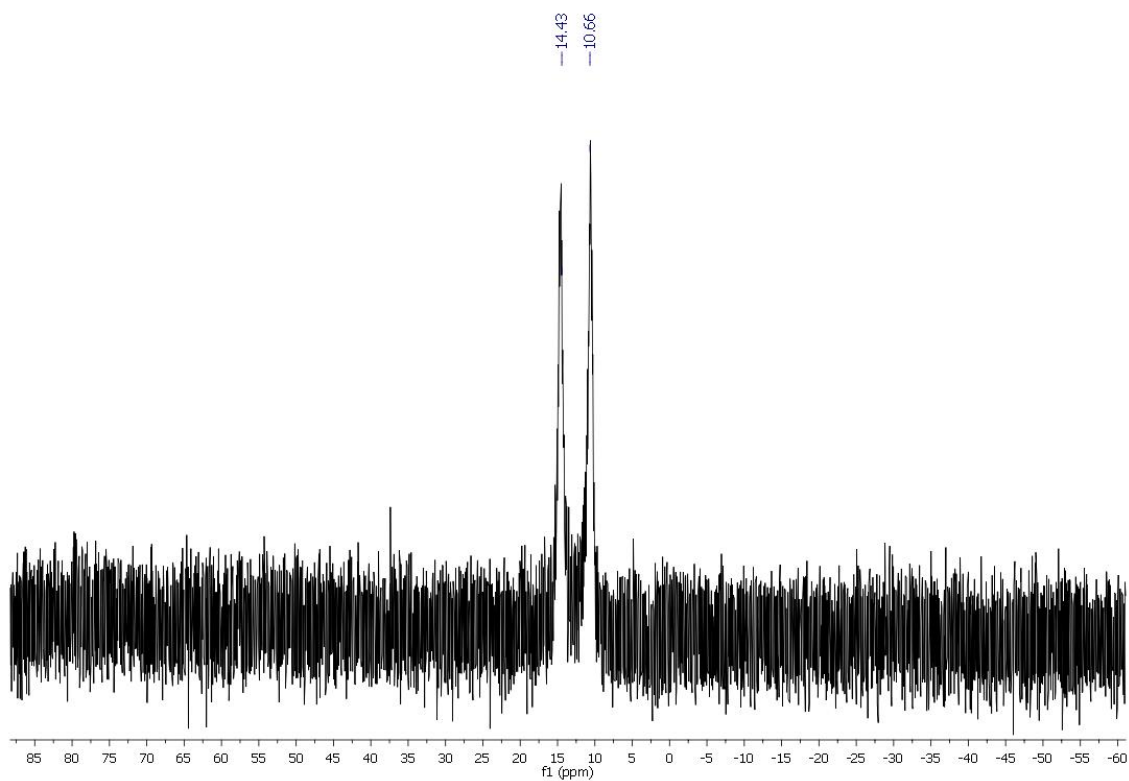
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1590\text{--}1571\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1480 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{--H})$ a 1048 cm^{-1} y $\nu(\text{P}\text{--C})$ a 707 cm^{-1} .



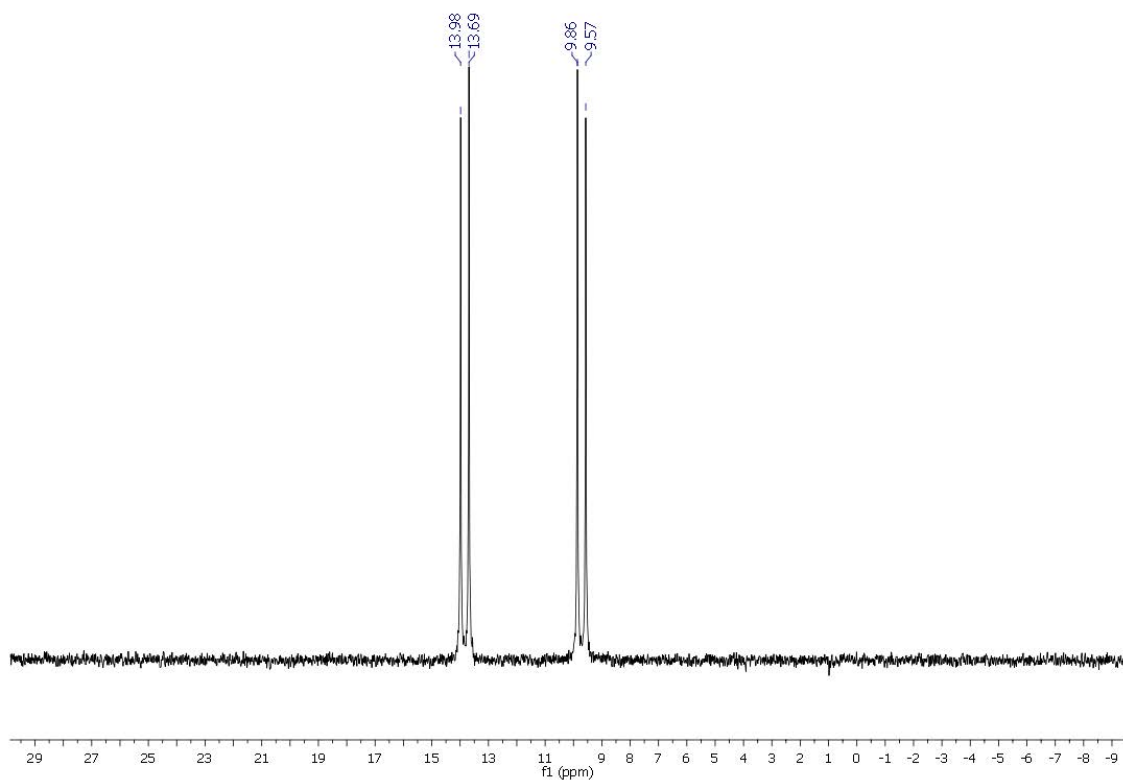
RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.31\text{--}8.26$ (m, 5H, H4 + H5+ H6), $\delta = 8.17$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.00$ (m, 2H, H3), $\delta = 7.53$ (m, 3H, H2 + 1H-Ph), $\delta = 7.45\text{--}7.41$ (m, 6H, Ph), $\delta = 7.38\text{--}7.33$ (m, 8H, Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 14.43\text{--}10.66$ (m, 1P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm, 220 K): $\delta = 13,98\text{--}9,57$ (2 d, 1P, $J_{109\text{Ag-P}} = 715,04$ Hz, $J_{107\text{Ag-P}} = 620,34$ Hz).



3.22 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})][\text{BF}_4]$ (22)

Se prepara una disolución de $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$ (0.100 g 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se añade 1 equivalente de 4'- $\text{CH}_3\text{O-terpy}$ (0,0518 g 0.22 mmol). Tras 2 horas en agitación se reduce el volumen al mínimo y se precipita con dietiléter obteniéndose un sólido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtrado.

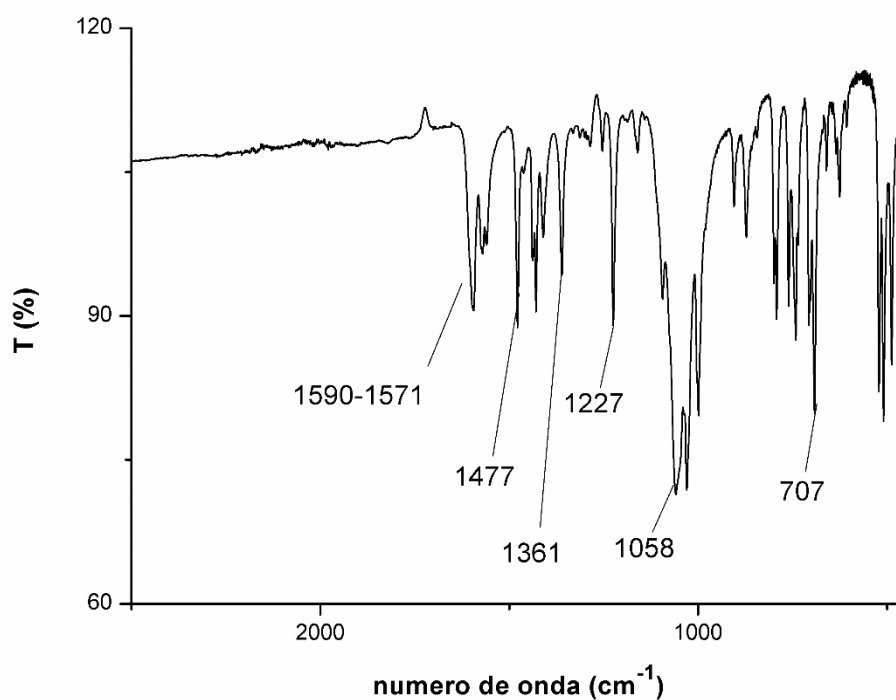
Rendimiento = 71 %

Datos espectroscópicos:

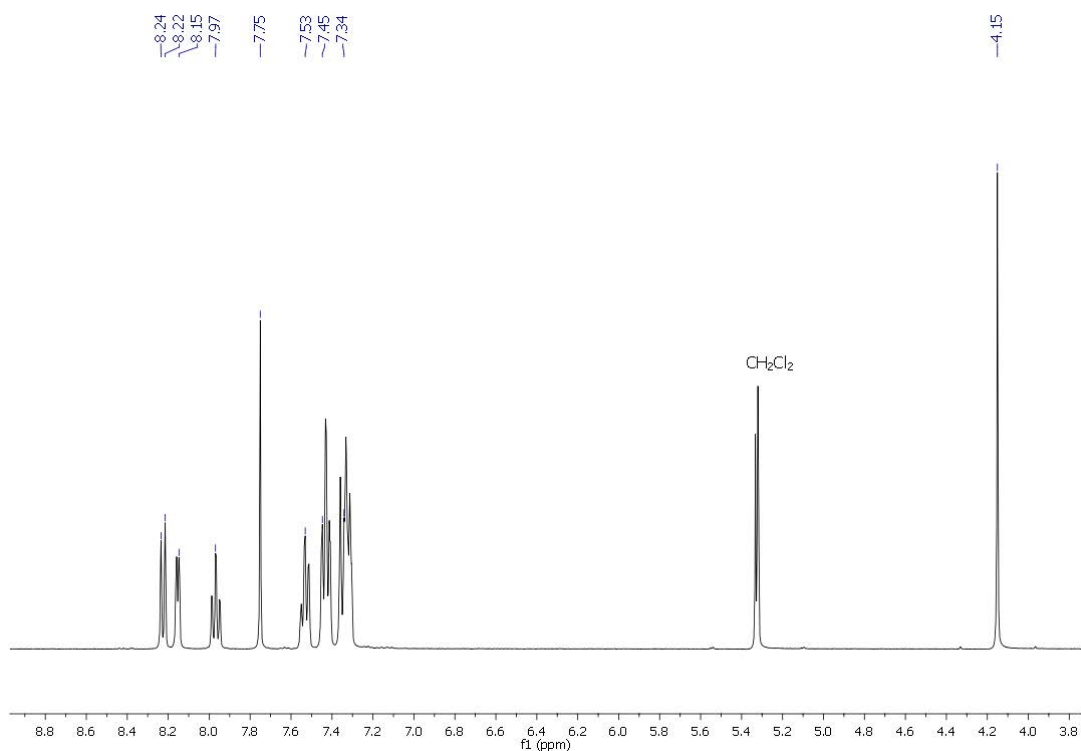
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{OP}$ (720.25) C 56.70, H 3.92, N 5.83. Obtenidos: C 57.86; H 4.01, N 5.93.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, . MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+$ = 632.

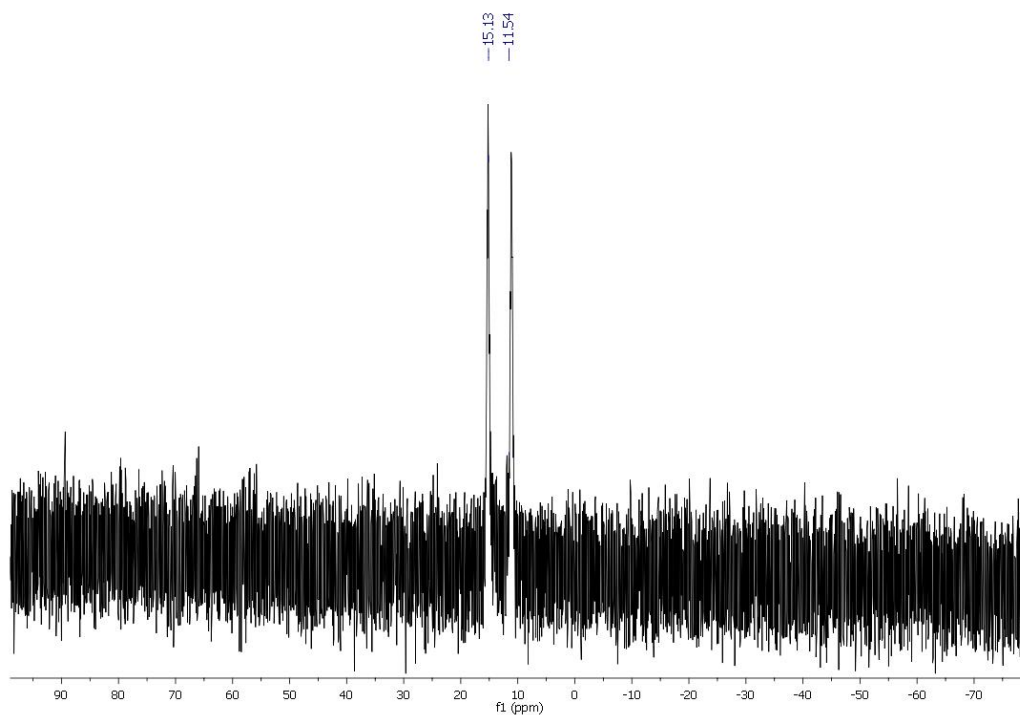
FT-IR(ATR):) $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1595– 1558 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1477 cm^{-1} ; $\nu(\text{Ar}-\text{O})$ a 1361 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}-\text{O})$ a 1227 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1058 cm^{-1} ; $\nu(\text{P}-\text{C})$ a 707 cm^{-1}



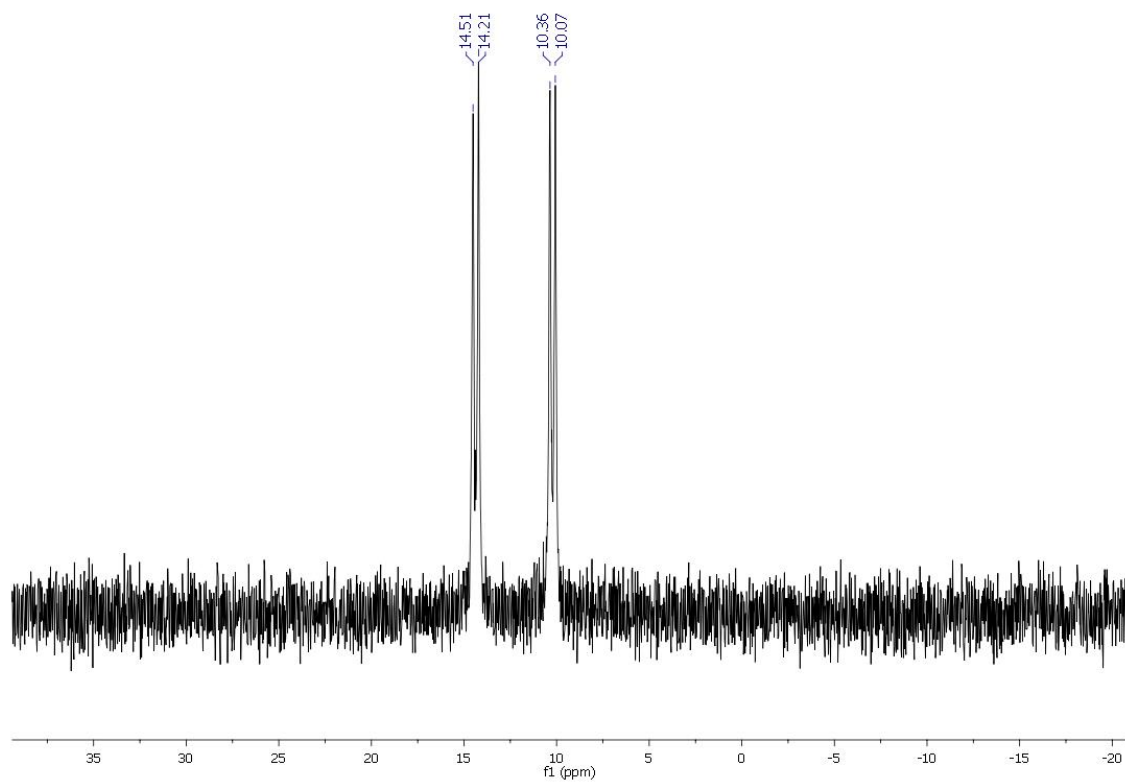
RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.24$ (d, 2H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7.86$ Hz), $\delta = 8.16$ (m, 2H, H1), $\delta = 7.97$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.85$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.55$ Hz), $\delta = 7.75$ (s, 2H, H5), $\delta = 7.55\text{--}7.51$ (m, 3H, H2 + 1H-Ph), $\delta = 7.45\text{--}7.41$ (m, 6H, Ph), $\delta = 7.36\text{--}7.31$ (m, 8H, Ph), $\delta = 4.15$ (s, 3H, CH_3O).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 15.23\text{--}11.54$ (m, 1P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm, 220 K): $\delta = 14,51\text{--}10,07$ (2 d, 1P, $J_{109\text{Ag-P}} = 718,94$ Hz, $J_{107\text{Ag-P}} = 624,64$).



3.23 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-Cl-terpy})][\text{BF}_4]$ (23)

A una disolución de $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$ (0.100 g 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se añade 1 equivalente de 4'-Cl-terpy (0,0609 g 0.22 mmol). Tras 2 horas de reacción se reduce el volumen al mínimo y se precipita con dietiléter obteniéndose un sólido blanco que se separa de la mezcla de reacción a través de filtración.

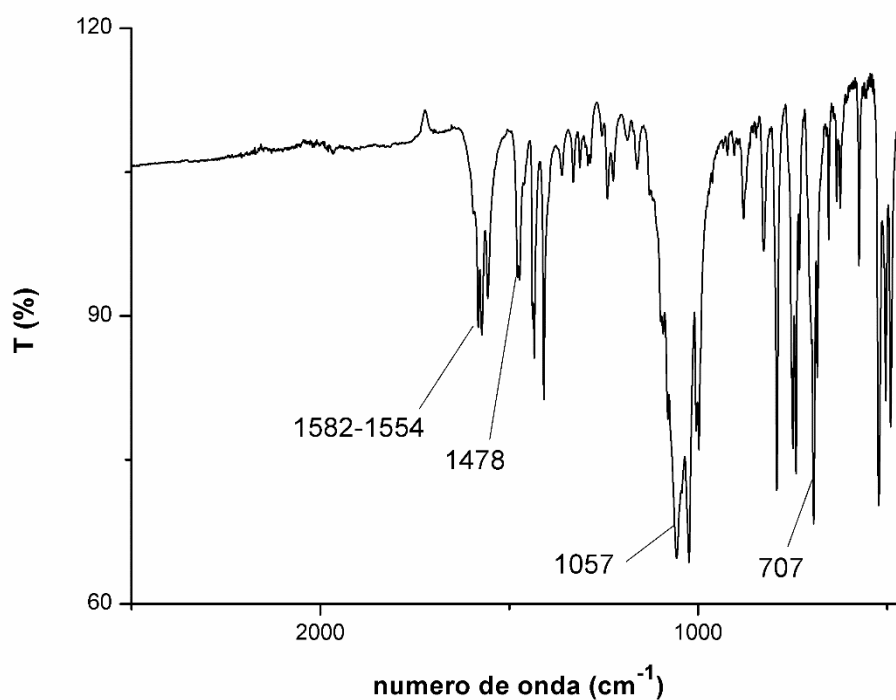
Rendimiento = 79 %

Datos espectroscópicos:

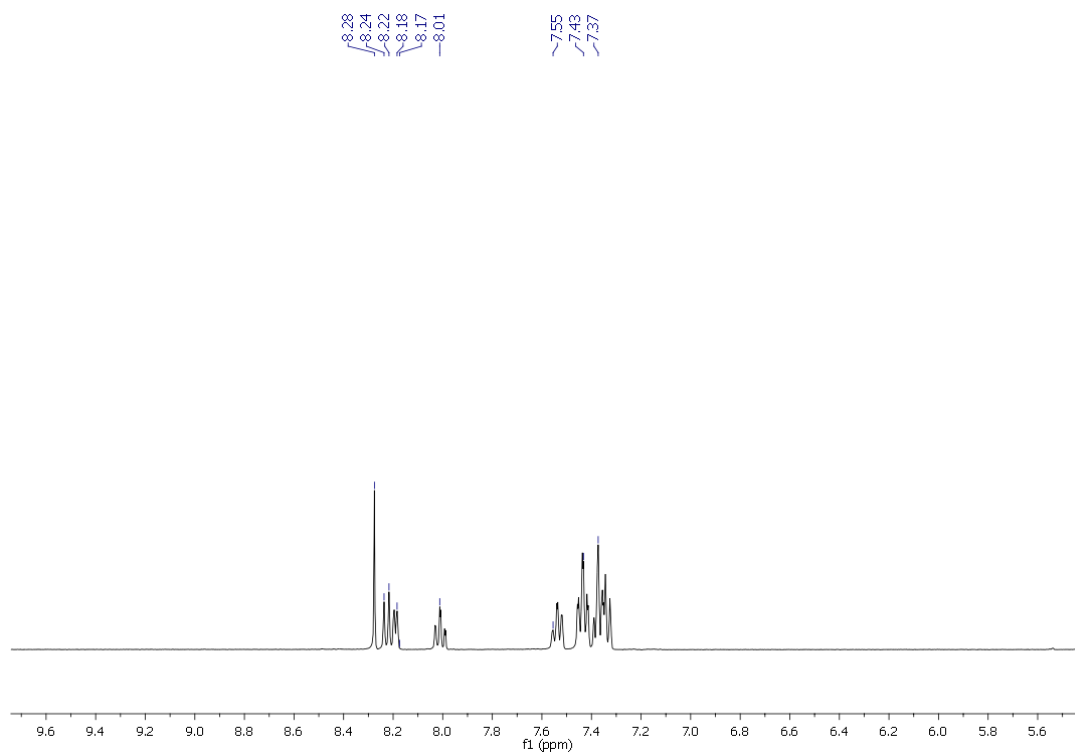
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{AgBClF}_4\text{N}_3\text{P}$ (724,67) C 54.69, H 3.48, N 5.80. Obtenidos: C 54.48; H 3.62, N 5.73.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-Cl-terpy})]^+ = 638$, $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 631$.

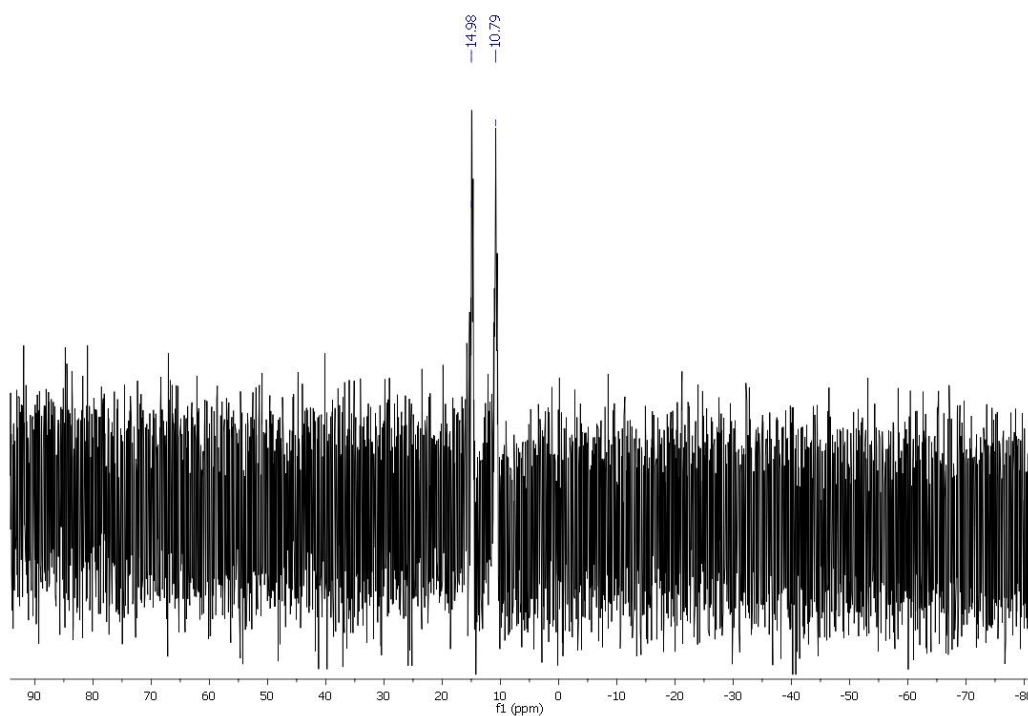
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1582\text{--}1554\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1478 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1057 cm^{-1} , $\nu(\text{P-C})$ a 705 cm^{-1} .



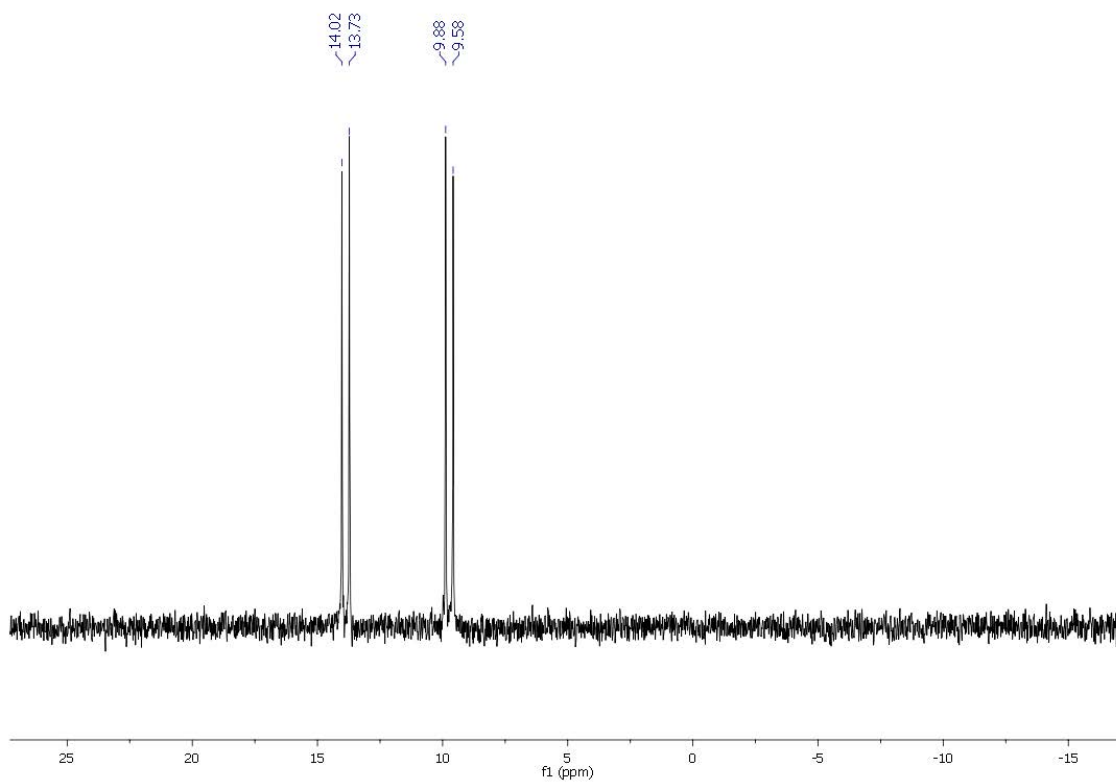
RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.28$ (s, 2H, H5), $\delta = 8.24$ (d, 2H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}}=7.85$ Hz), $\delta = 8.20$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.01$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.75$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.65$ Hz), $\delta = 7.56\text{--}7.52$ (m, 3H, H2 + 1H-Ph), $\delta = 7.46\text{--}7.41$ (m, 6H, Ph), $\delta = 7.39\text{--}7.33$ (m, 8H, Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 14.98\text{--}10.79$ (m, 1P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm, 220 K): $\delta = 14,51\text{--}10,07$ (2 d, 1P, $J_{109\text{Ag-P}} = 719,52$ Hz, $J_{107\text{Ag-P}} = 623,73$ Hz).



Datos estructurales del complejo [Ag(PPh₃)(4'-Cl-terpy)][BF₄].

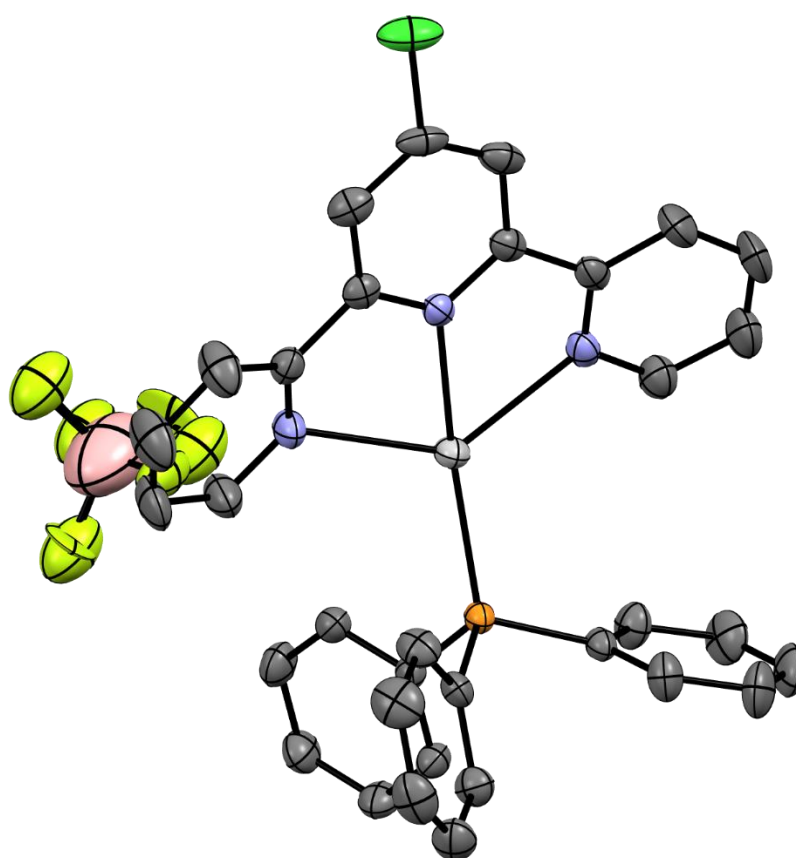
Compuesto 23

Empirical formula	C ₃₃ H ₂₅ Ag B Cl F ₄ N ₃ P
Formula weight	724.66
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	P 21/a
Unit cell dimensions	a = 10.5031(2) Å α = 90°. b = 21.7333(6) Å β = 92.052(2)°. c = 13.8019(4) Å γ = 90°.
Volume	3148.50(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.529 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.828 mm ⁻¹
F(000)	1456
Crystal size	0.225 x 0.125 x 0.075 mm ³
Theta range for data collection	2.573 to 27.505°.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -28 ≤ k ≤ 28, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	47584
Independent reflections	7197 [R(int) = 0.0720]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7197 / 24 / 415
Goodness-of-fit on F ²	0.878
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0370, wR2 = 0.0800
R indices (all data)	R1 = 0.0661, wR2 = 0.0924
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.590 and -0.637 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-P(1)	2.3886(7)	Ag(1)-N(1)	2.420(2)
Ag(1)-N(2)	2.347(2)	Ag(1)-N(3)	2.509(2)
P(1)-C(16)	1.821(3)	P(1)-C(22)	1.828(3)
P(1)-C(28)	1.826(3)		

Estructura molecular compuesto 23



3.24 Síntesis de $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_2$ (24)

Se prepara una disolución de $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$ (0.0816 g 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se añaden 0.5 equivalentes del ligando tetra-2-piridinilpirazina (0.0349 g 0.09mmol). Tras 2 horas en agitación se reduce el volumen al mínimo y se precipita con dietiléter obteniéndose un sólido amarillo que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

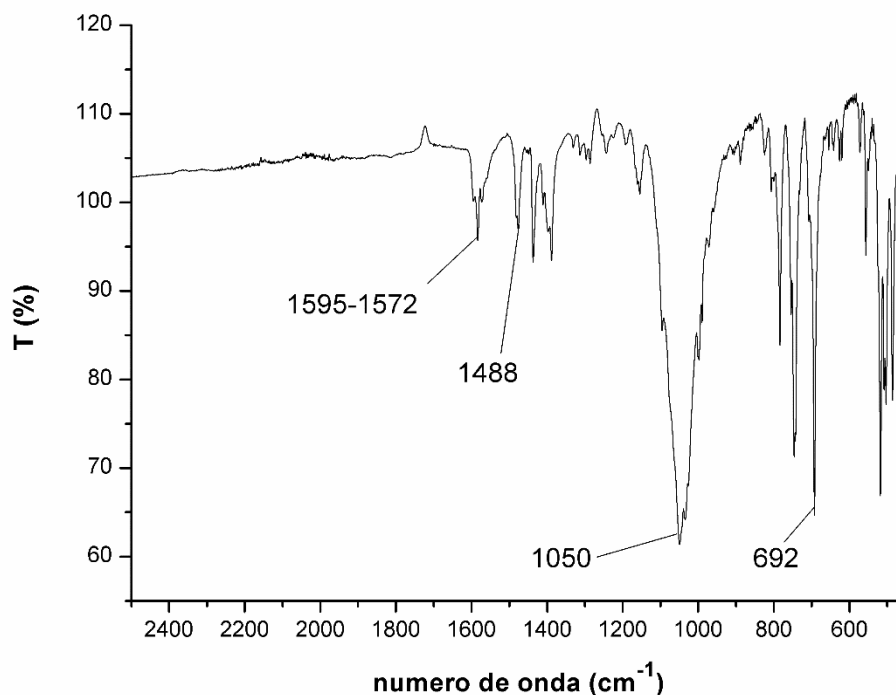
Rendimiento = 79 %

Datos espectroscópicos:

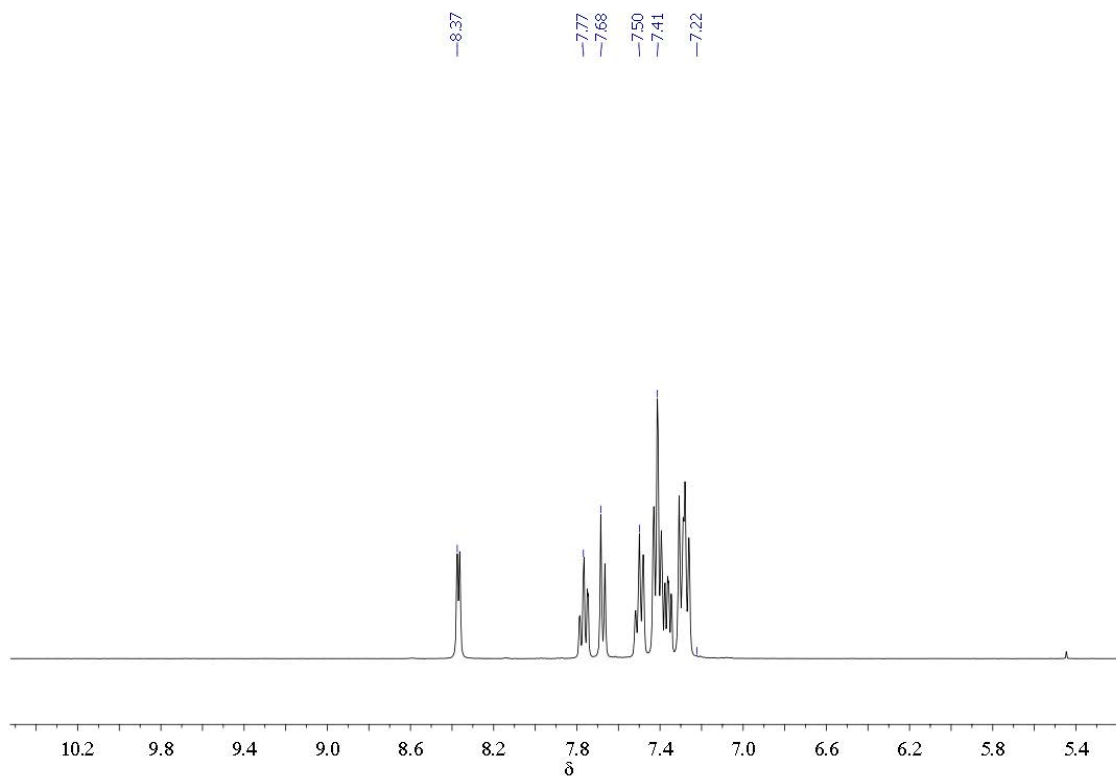
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{60}\text{H}_{46}\text{Ag}_2\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_6\text{P}_2$ (1302,34) C 55.33, H 3.56, N 6.45. Obtenidos: C 55.01; H 3.78, N 6.77.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 757, [\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 631$.

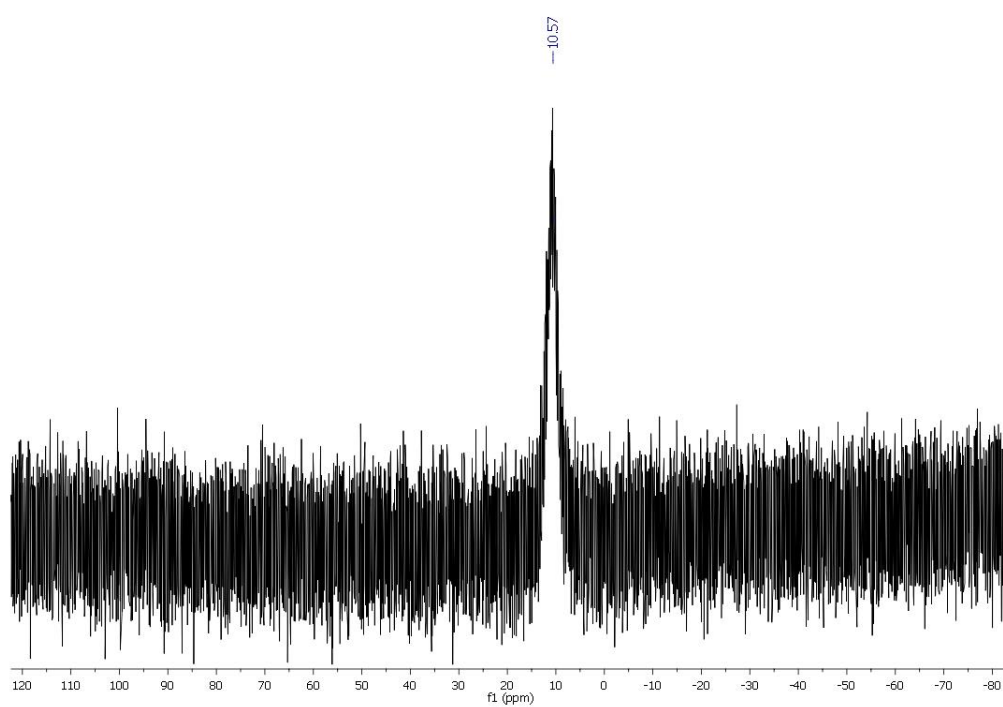
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1595\text{--}1572\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1483 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{--H})$ a 1050 cm^{-1} ; $\nu(\text{P}\text{--C})$ a 692 cm^{-1} .



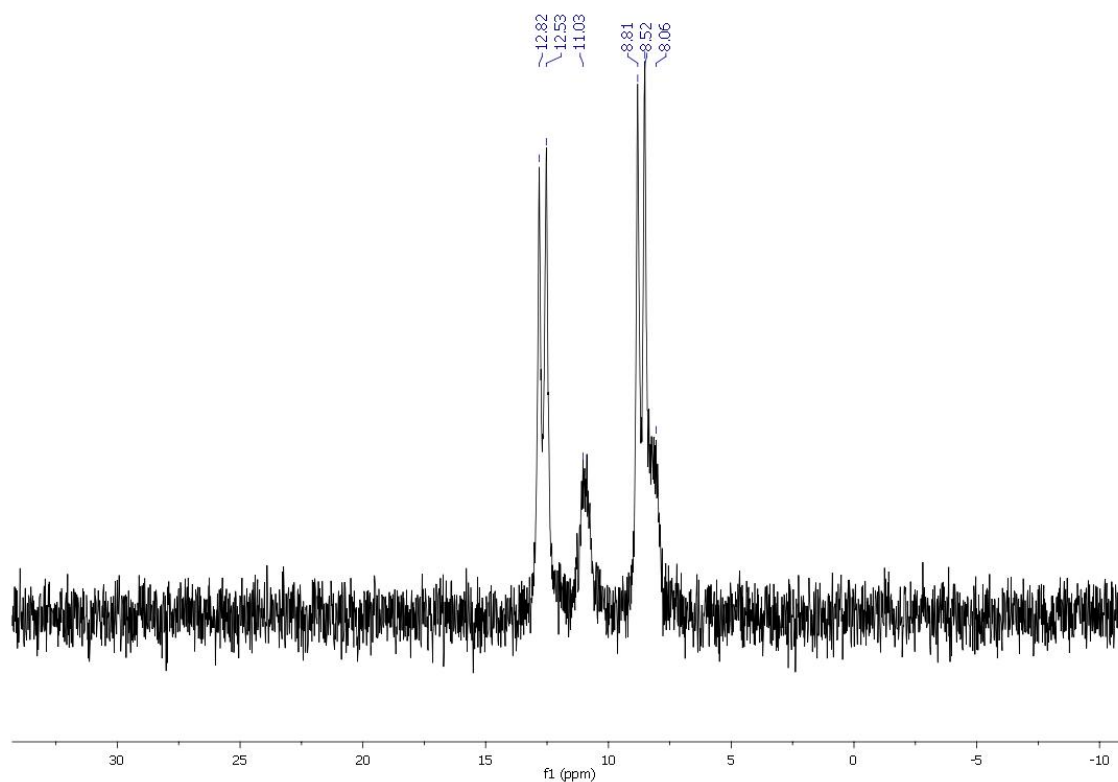
RMN ^1H , ($\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, ppm): $\delta = 8.37$ (m, 4H, H1), $\delta = 7.76$ (ddd, 4H, H3, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.98$ Hz, $^4J_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.49$ Hz), $\delta = 7.68$ (d, 4H, H4, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 7.93$ Hz), $\delta = 7.50$ (m, 6H, Ph), $\delta = 7.41$ (m, 12H, Ph), $\delta = 7.36$ (m, 4H, H2), $\delta = 7.28$ (m, 12H, Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, ppm): $\delta = 10,70$ (m, 2P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, ppm, 235 K): $\delta = 12,81\text{--}8,52$ (2 d, 2P, 2 Ag-PPh $_3$, $J_{109\text{Ag-P}} = 707,17$ Hz, $J_{107\text{Ag-P}} = 602,31$ Hz), $\delta 11,03\text{--}8,06$ (m, 4P, 2 Ag(PPh $_3$) $_2$, $\Delta\nu = 480$ Hz).



3.25 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})][\text{BF}_4]$ (25)

Se prepara una disolución de PMe_3 (360 μl , 0.36 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) bajo atmosfera inerte y se añade un equivalente de AgBF_4 (0.0708 g 0.36 mmol) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade 1 equivalente del ligando terpy (0,0839 g, 0.36 mmol). Tras 2 horas de reacción se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para precipitar obteniéndose un sólido amarillo, este último paso se realiza al aire.

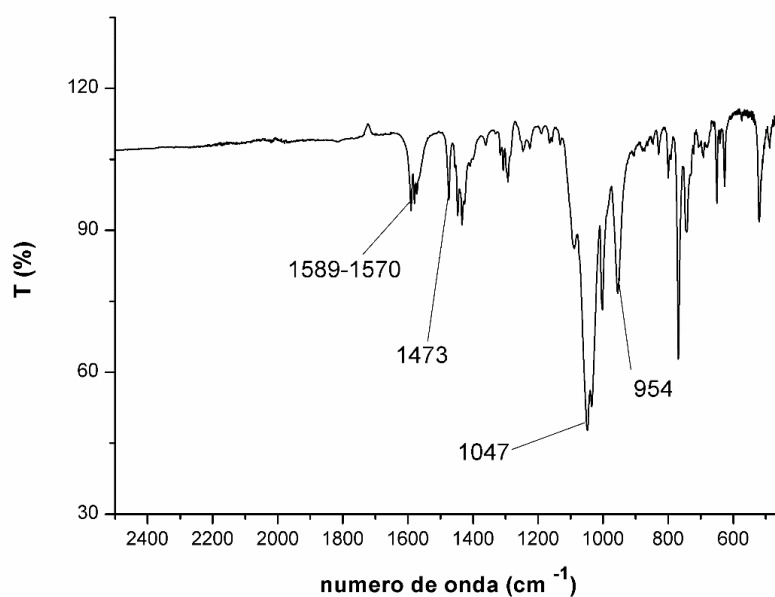
Rendimiento = 75 %

Datos espectroscópicos:

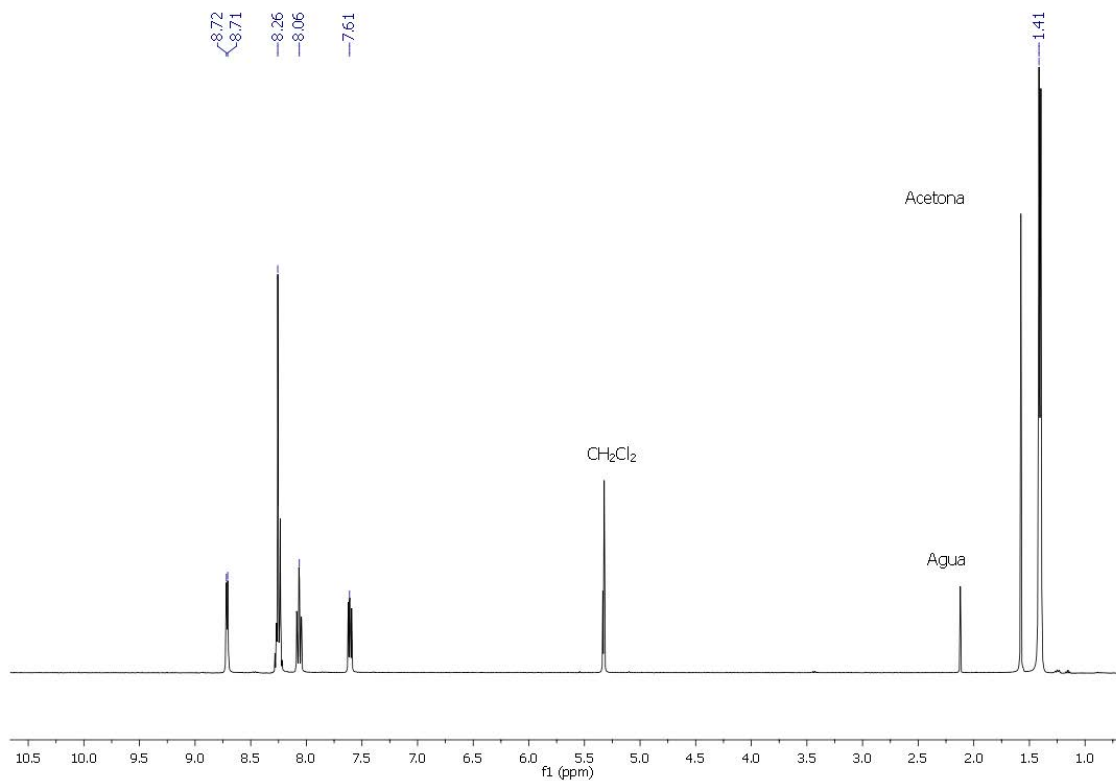
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{P}$ (503,84), C 42.89, H 4.00, N 8.34. Obtenidos: C 43.04; H 4.35, N 8.54.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})]^+$ = 416.

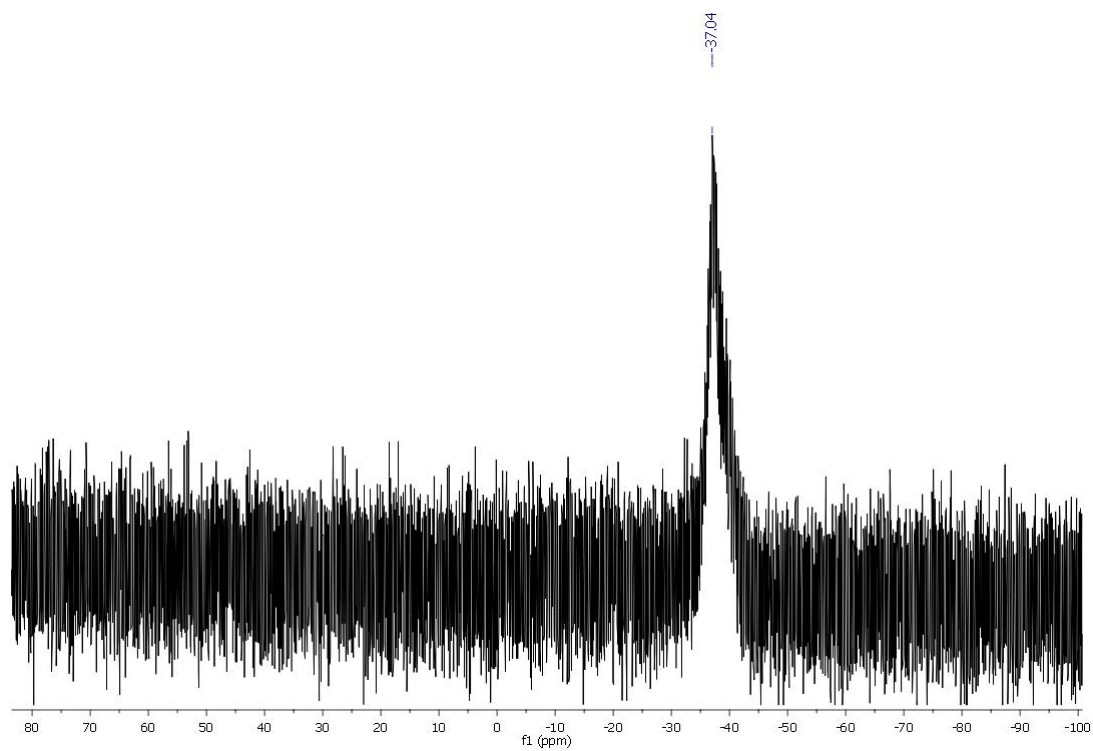
FT-IR(ATR):) $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1589–1570 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1473 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1047 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ a 954 cm^{-1} .



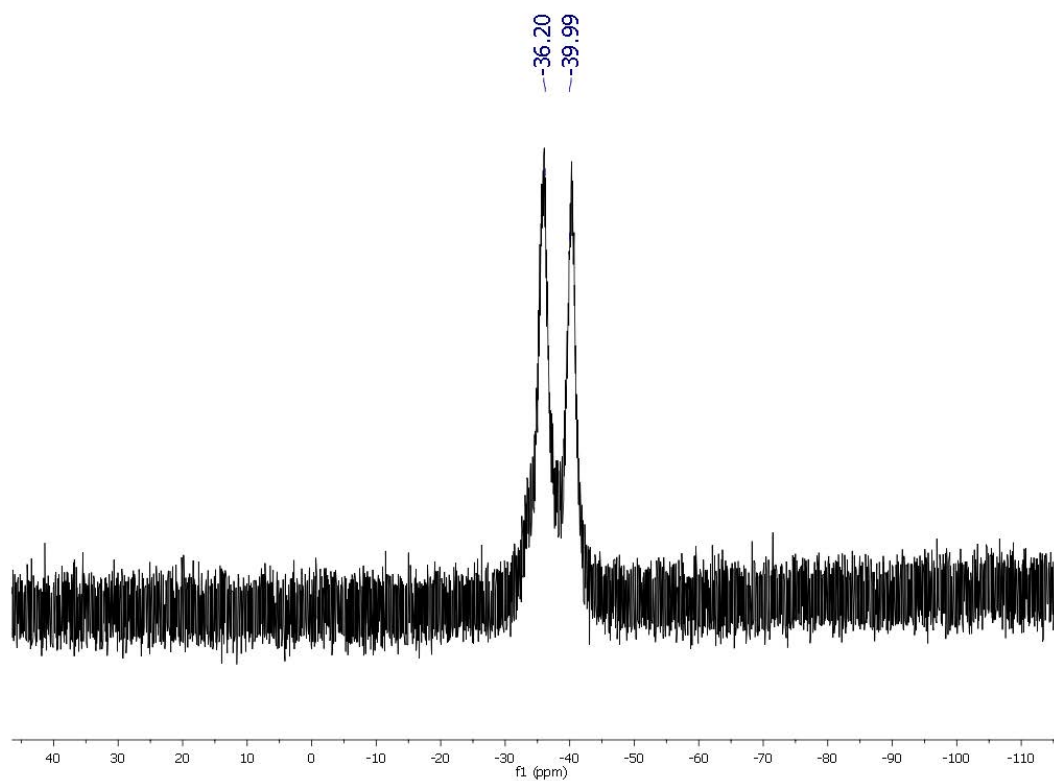
RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.72$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.27\text{--}8.23$ (m, 5H, H6+H5+H4), $\delta = 8.07$ (ddd, 2H, H3, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.76$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.66$ Hz), $\delta = 7.61$ (ddd, 2H, H2, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 7.43$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 5.02$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_4} = 0.67$ Hz), $\delta = 1.41$ (m, 9H, P-(CH₃)₃).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = -37.04$ (m, 1P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm, 190 K): $\delta = (-36,03)\text{--}(-40,29)$ (d, 1P, $\Delta\nu$ 705 Hz).



3.26 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})][\text{BF}_4]$ (26)

A una disolución de PMe_3 (360 μl , 0.36 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) bajo atmosfera inerte se añade un equivalente de AgBF_4 (0.0708 g 0.36 mmol) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se añade 1 equivalente del ligando $4'\text{-CH}_3\text{O-terpy}$ (0,0947 g, 0.36 mmol). Tras 2 horas de reacción se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para precipitar obteniéndose un sólido blanco, este último paso se realiza al aire. El sólido se separa del medio de reacción por filtración.

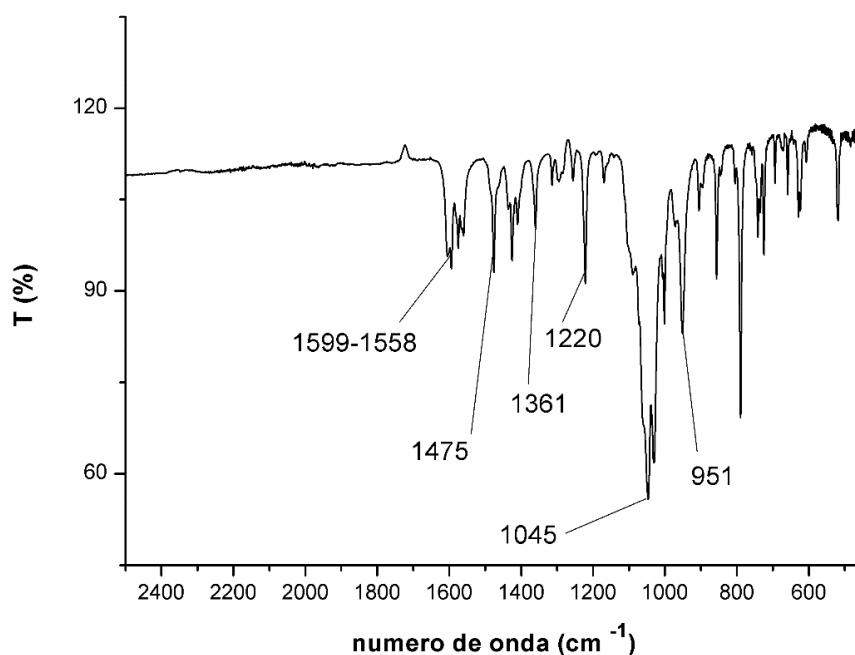
Rendimiento = 81 %

Datos espectroscópicos:

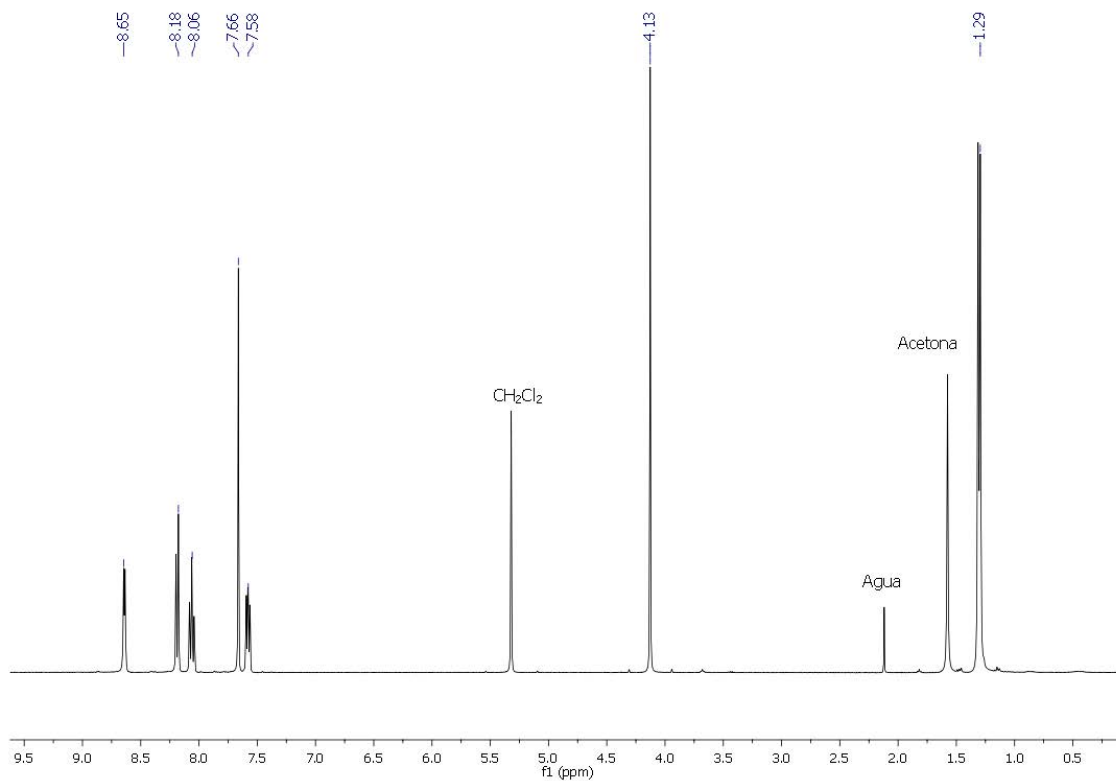
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{OP}$ (533,84), C 42.73, H 4.15, N 7.87. Obtenidos: C 42.94; H 4.44, N 7.99.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-CH}_3\text{O-terpy})]^+ = 446$.

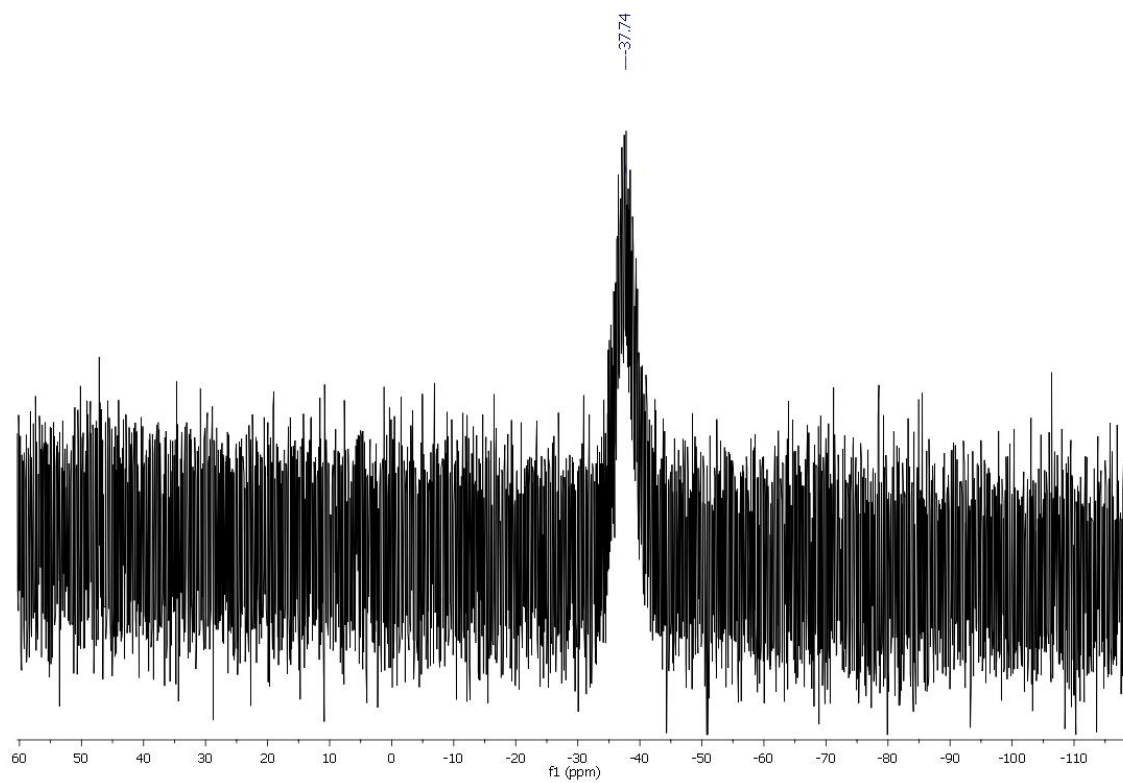
FT-IR(ATR):) $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1686\text{-}1558\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1475 cm^{-1} ; $\nu(\text{Ar}-\text{O})$ a 1361 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}-\text{O})$ a 1222 cm^{-1} $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1045 cm^{-1} ; $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ a 951 cm^{-1} .



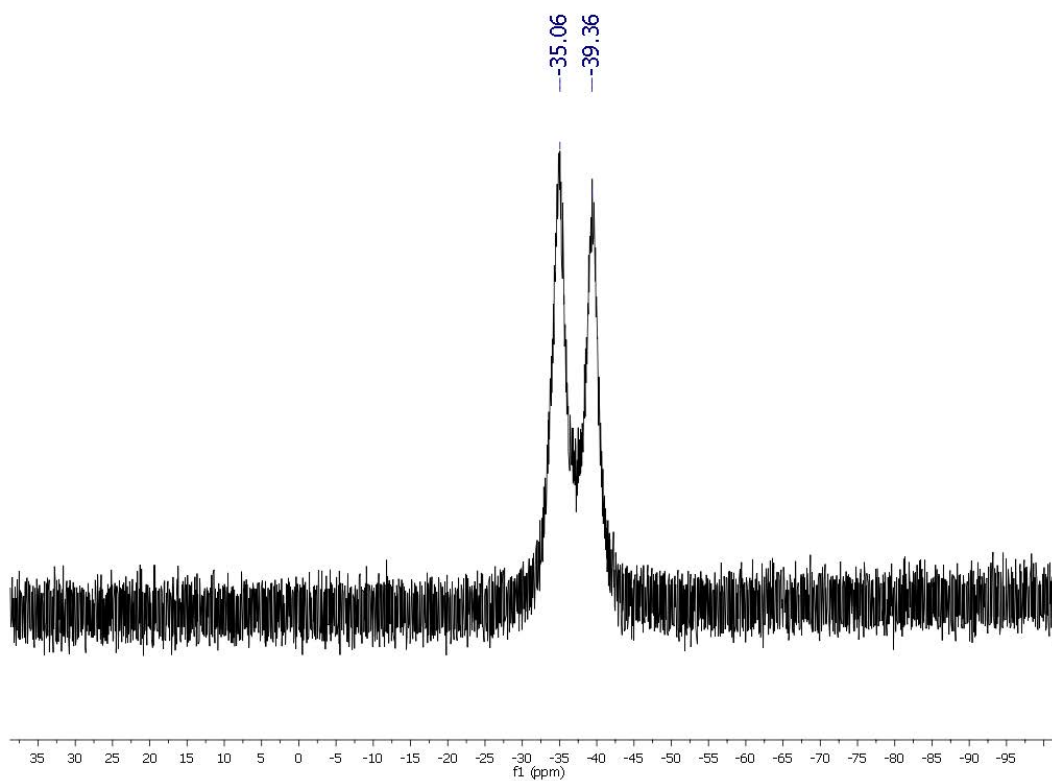
RMN ^1H , ($d_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.65$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.20$ (d, 2H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}}=7.42$ Hz), $\delta = 8.06$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.70$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.53$ Hz), $\delta = 7.66$ (m, 2H, H5), $\delta = 7.58$ (m, 2H, H2), $\delta 4.13$ (s, 3H, CH_3O), $\delta 1.31$ (m, 9H, $\text{P}-(\text{CH}_3)_3$).



RMN ^{31}P , ($d_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = -37.15$ (m, 1P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm, 190 K): $\delta = (-34,95)\text{--}(-39,34)$ (d, 1P, $\Delta\nu$ 734 Hz).



Datos estructurales del complejo [Ag(PMe₃)(4'-CH₃O-terpy)][BF₄].

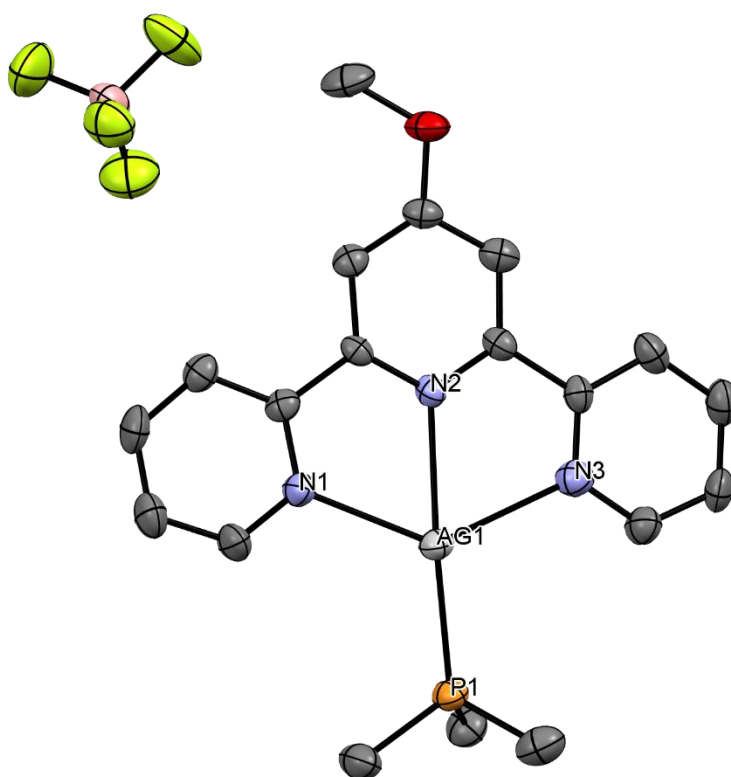
Compuesto 26

Empirical formula	C ₁₉ H ₂₂ Ag B F ₄ N ₃ O P
Formula weight	534.04
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C c
Unit cell dimensions	a = 13.3372(7) Å α = 90°. b = 24.3199(13) Å β = 114.849(3)°. c = 7.1016(3) Å γ = 90°.
Volume	2090.21(19) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.697 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.092 mm ⁻¹
F(000)	1072
Crystal size	0.4 x 0.15 x 0.10 mm ³
Theta range for data collection	3.009 to 27.496°.
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -31 ≤ k ≤ 31, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	9803
Independent reflections	4223 [R(int) = 0.0596]
Completeness to theta = 25.242°	98.8 %
Absorption correction	Multiscan
Max. and min. transmission	0.8896 and 0.6583
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4223 / 2 / 272
Goodness-of-fit on F ²	1.084
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0637, wR2 = 0.1669
R indices (all data)	R1 = 0.0689, wR2 = 0.1722
Absolute structure parameter	0.25(6)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.128 and -1.395 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-P(1)	2.381(3)	Ag(1)-N(1)	2.439(9)
Ag(1)-N(2)	2.391(8)	P(1)-C(18)	1.813(11)
Ag(1)-N(3)	2.452(10)	P(1)-C(19)	1.815(13)
P(1)-C(17)	1.818(12)		

Estructura molecular del compuesto 26



3.27 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-Cl-terpy})][\text{BF}_4]$ (27)

Se prepara una disolución de PMe_3 (360 μl , 0.36 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) bajo atmosfera inerte a la que se añade un equivalente de AgBF_4 (0.0708 g 0.36 mmol) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo necesario se adiciona 1 equivalente del ligando 4'-Cl-terpy (0,0964g, 0.36 mmol). Tras 2 horas en agitación se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para precipitar obteniéndose un sólido amarillo, este último paso se realiza al aire. El sólido se separa del medio de reacción por filtración.

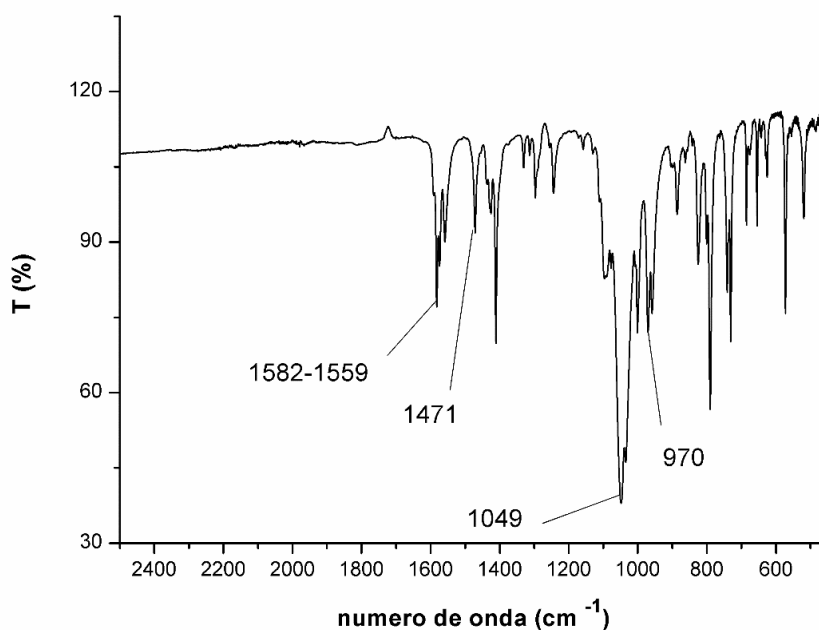
Rendimiento = 77 %

Datos espectroscópicos:

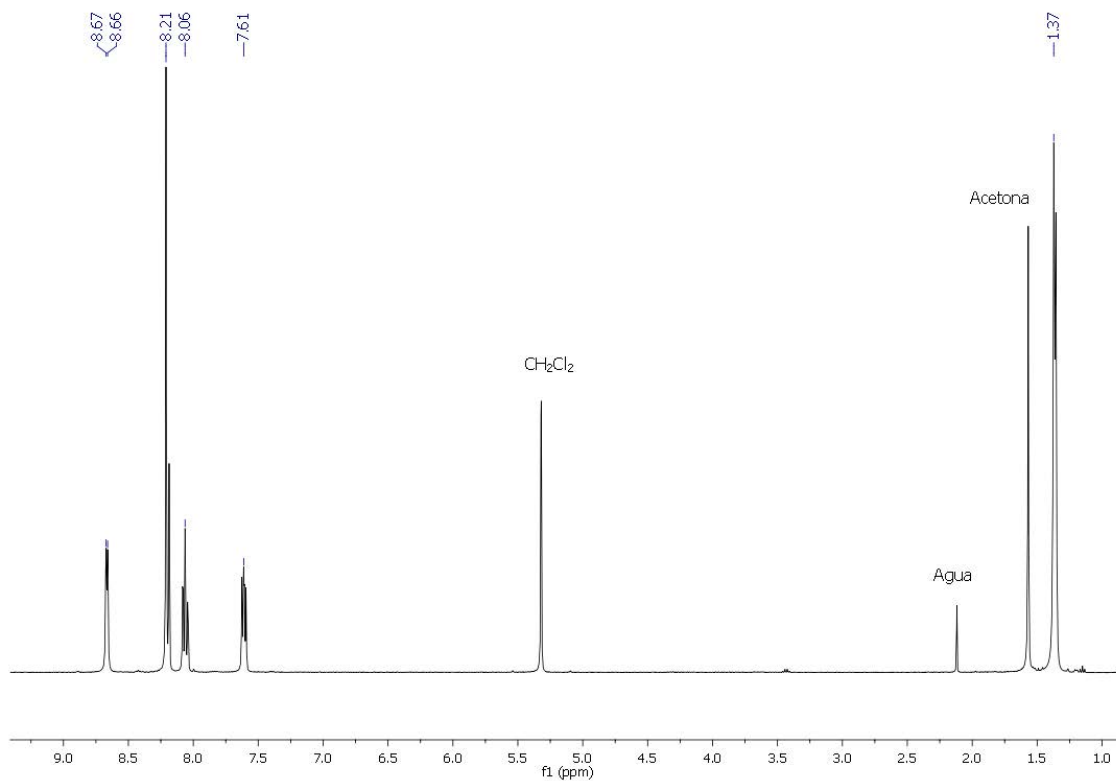
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{AgBClF}_4\text{N}_3\text{P}$ (538,29), C 40.15, H 3.56, N 7.80. Obtenidos: C 40.36; H 3.82, N 7.97.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-Cl-terpy})]^+ = 452$.

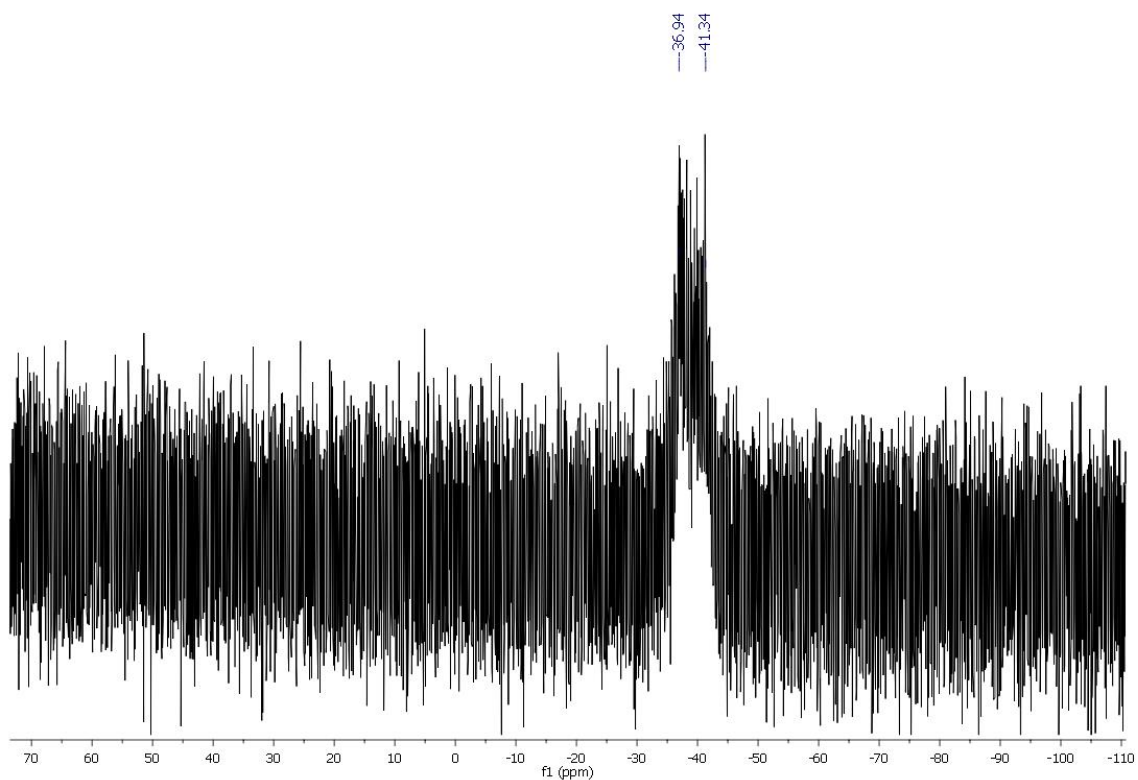
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1582–1559 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1471 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1049 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ 970 cm^{-1} .



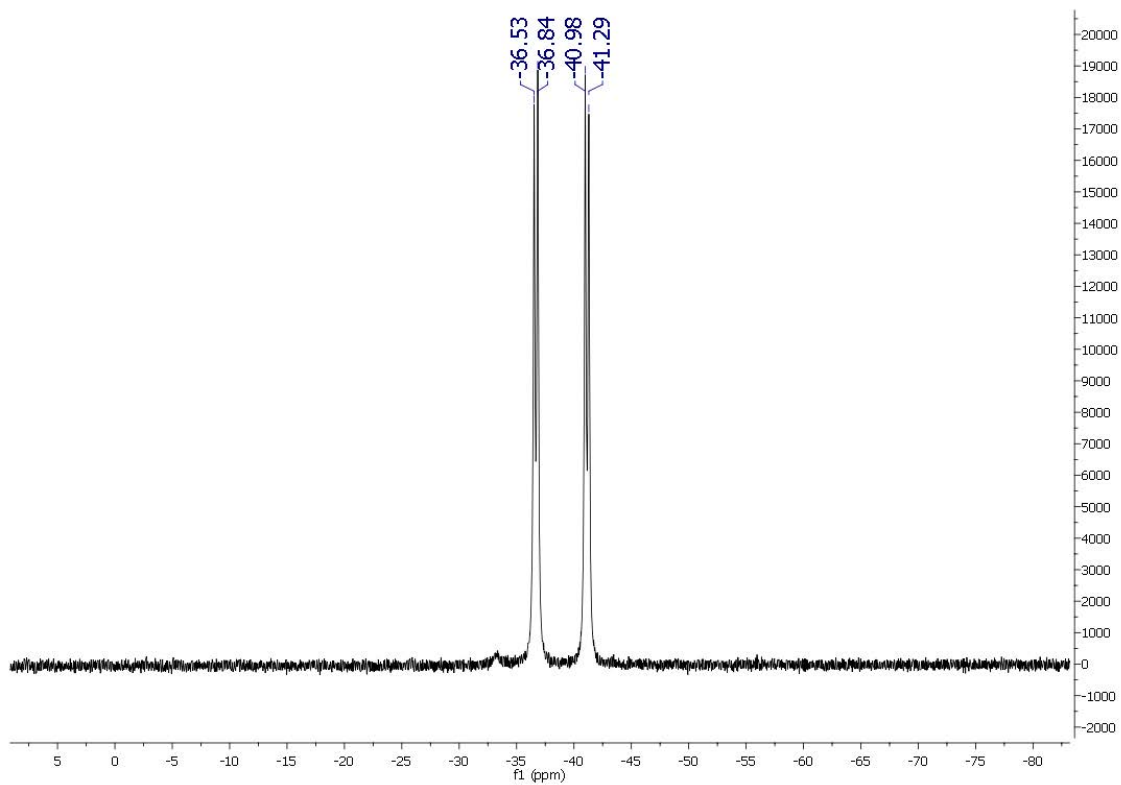
RMN ^1H , ($d_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.67$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.21\text{--}8.19$ (m, 4H, H5+H4), $\delta = 8.06$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}}=7.83$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}}=1.56$ Hz), $\delta = 7.61$ (m, 2H, H2), $\delta = 1.37$ (m, 9H, P-(CH_3) $_3$).



RMN ^{31}P , ($d_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = -39.16$ (m, 1P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm, 190 K): $\delta = (-36,53)\text{--}(-41,29)$ (2 d, 1P, $J_{109\text{Ag-P}} = 771,43$ Hz, $J_{107\text{Ag-P}} = 661,09$ Hz).



Datos estructurales del complejo [Ag(PMe₃)(4'-Cl-terpy)][BF₄].

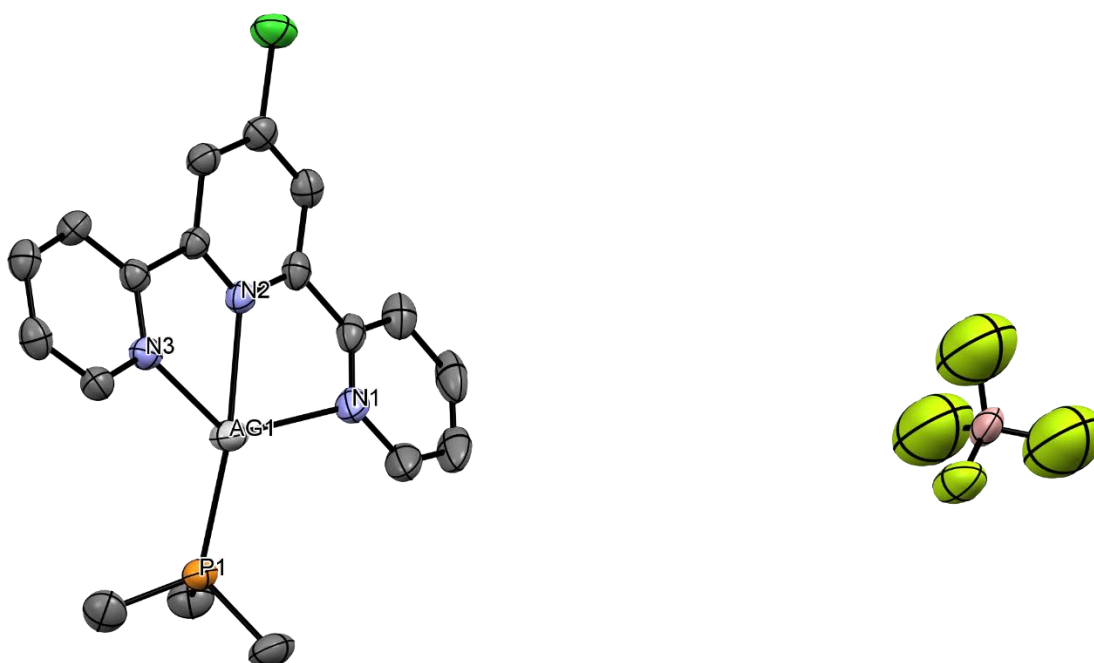
Compuesto 27

Empirical formula	C ₁₈ H ₁₉ Ag B Cl F ₇ N ₃ P
Formula weight	595.46
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 8.7923(2) Å α = 90°. b = 17.5641(6) Å β = 98.234(2)°. c = 13.9051(5) Å γ = 90°.
Volume	2125.21(12) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.861 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.222 mm ⁻¹
F(000)	1180
Crystal size	0.35 x 0.25 x 0.1 mm ³
Theta range for data collection	2.612 to 27.461°.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 11, -22 ≤ k ≤ 21, -17 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	17185
Independent reflections	4593 [R(int) = 0.0501]
Completeness to theta = 25.242°	96.3 %
Absorption correction	Multiscan
Max. and min. transmission	0.8602 and 0.6886
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4593 / 33 / 265
Goodness-of-fit on F ²	1.098
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0630, wR2 = 0.2008
R indices (all data)	R1 = 0.0745, wR2 = 0.2127
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.698 and -1.534 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-P(1)	2.3650(14)	Ag(1)-N(2)	2.360(4)
Ag(1)-N(3)	2.402(5)	P(1)-C(16)	1.808(7)
Ag(1)-N(1)	2.531(5)	P(1)-C(18)	1.810(6)
P(1)-C(17)	1.813(7)		

Estructura molecular compuesto 27



3.28 Síntesis de $[\text{Ag}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{tetra-2-piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_2$ (28)

A una disolución de PMe_3 (410 μl , 0.41 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) bajo atmosfera inerte se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0,0807 g 0.41 mmol) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionan 0.5 equivalentes de tetra-2-piridinilpirazina (0,0964g, 0.36 mmol). Tras 2 horas en agitación se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para precipitar obteniéndose un sólido amarillo, este último paso se realiza al aire. El sólido se separa del medio de reacción por filtración.

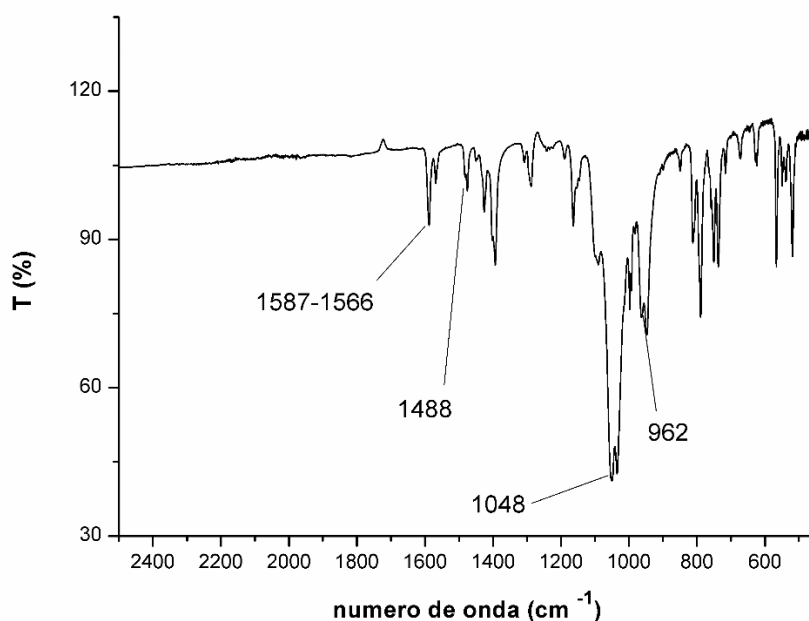
Rendimiento = 75 %

Datos espectroscópicos:

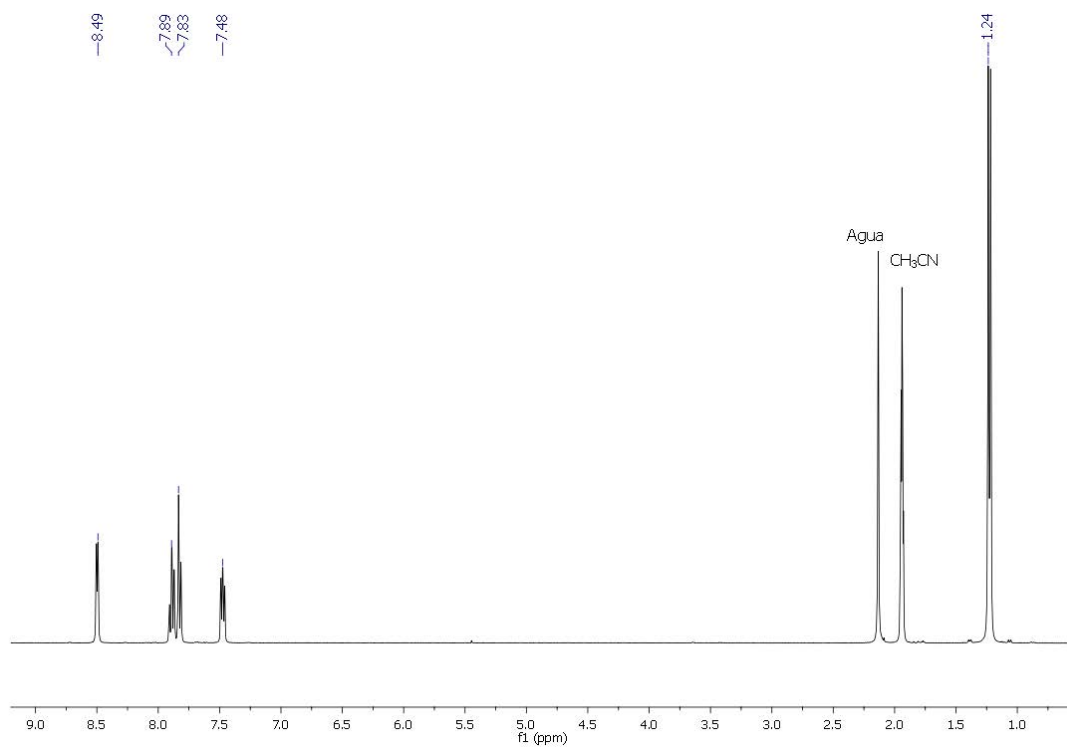
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{Ag}_2\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_6\text{P}_2$ (929,92), C 38.75, H 3.69, N 9.04. Obtenidos: C 38.98; H 3.80, N 9.34.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(\text{PMe}_3)(\text{tetra-2-piridinilpirazina})]^+ = 571$.

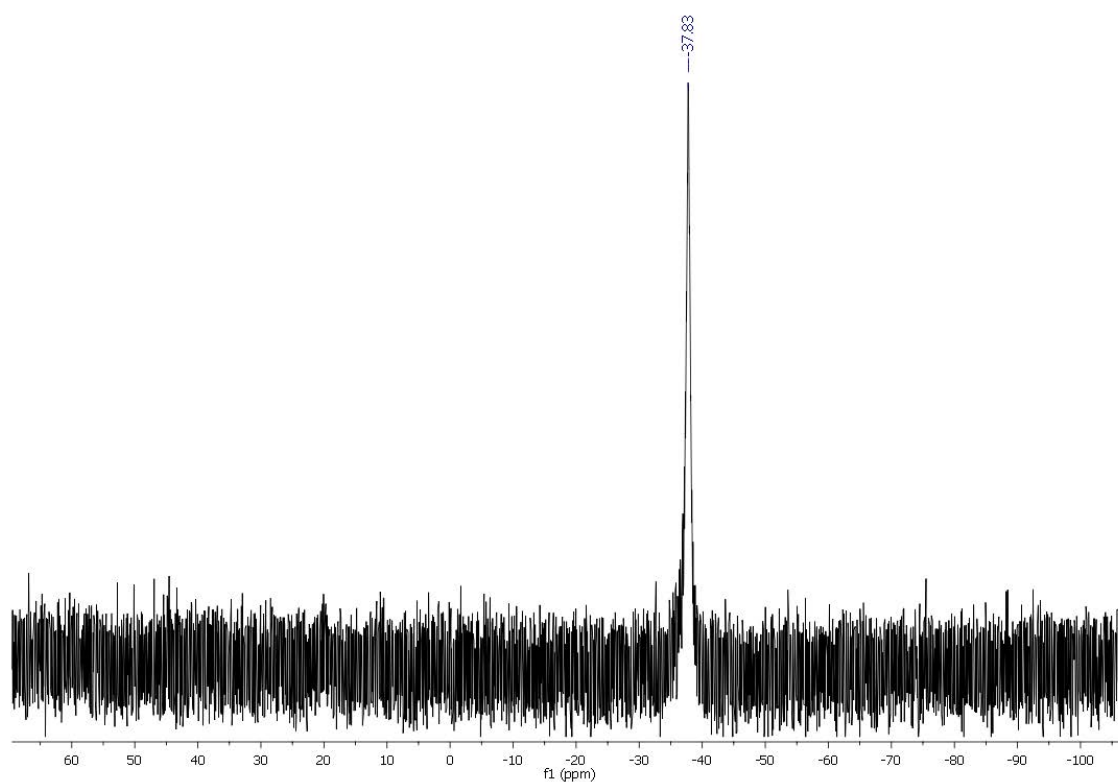
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1587–1566 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1483 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ 1048 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ 962 cm^{-1} .



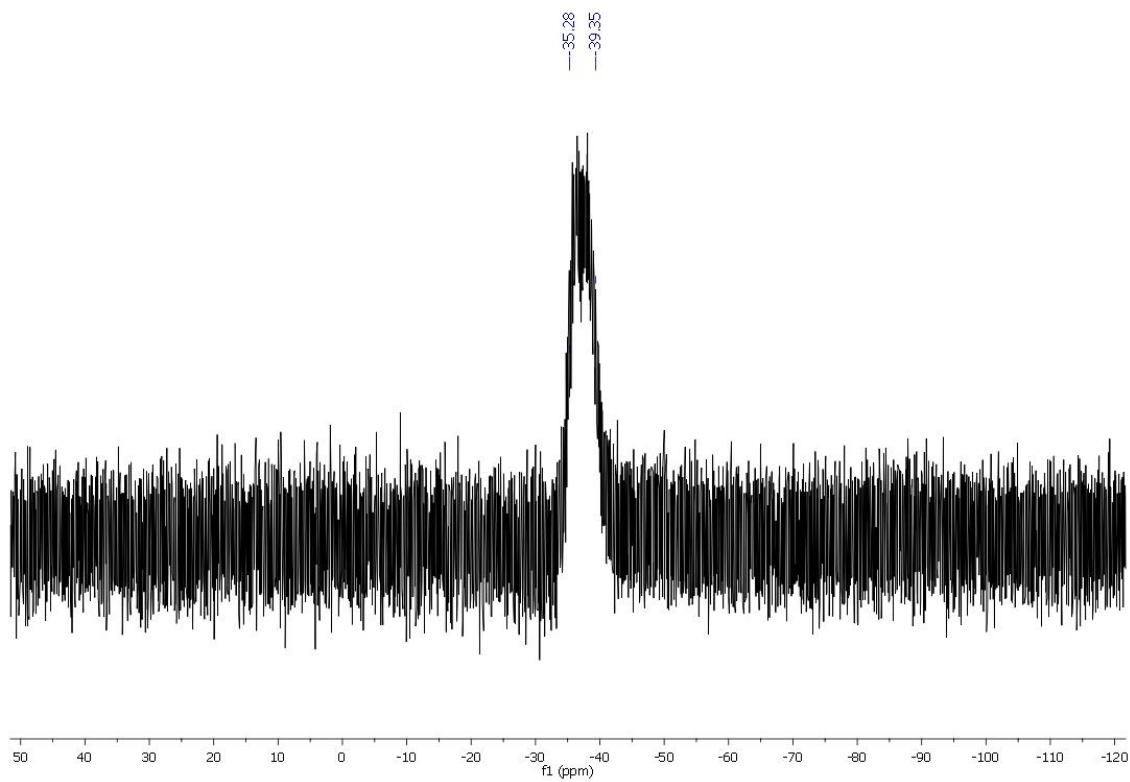
RMN ^1H , ($\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, ppm): : $\delta = 8.50$ (m, 4H, H1), $\delta = 7.89$ (ddd, 4H, H3, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.88$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.65$ Hz), $\delta = 7.87$ (d, 4H, H4, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 7.87$ Hz), $\delta = 7.48$ (m, 4H, H2), $\delta = 1.24$ (m, 18H, P-(CH_3) $_3$).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, ppm): $\delta = -37,83$ (m, 2P).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_3\text{-CH}_3\text{CN}$, ppm, 235 K): $\delta = (-35,28)\text{--}(-39,35)$ (m, 1P)



Datos estructurales del complejo [Ag₂(PMe₃)₂(tetra-2-piridinilpirazina)][BF₄]₂

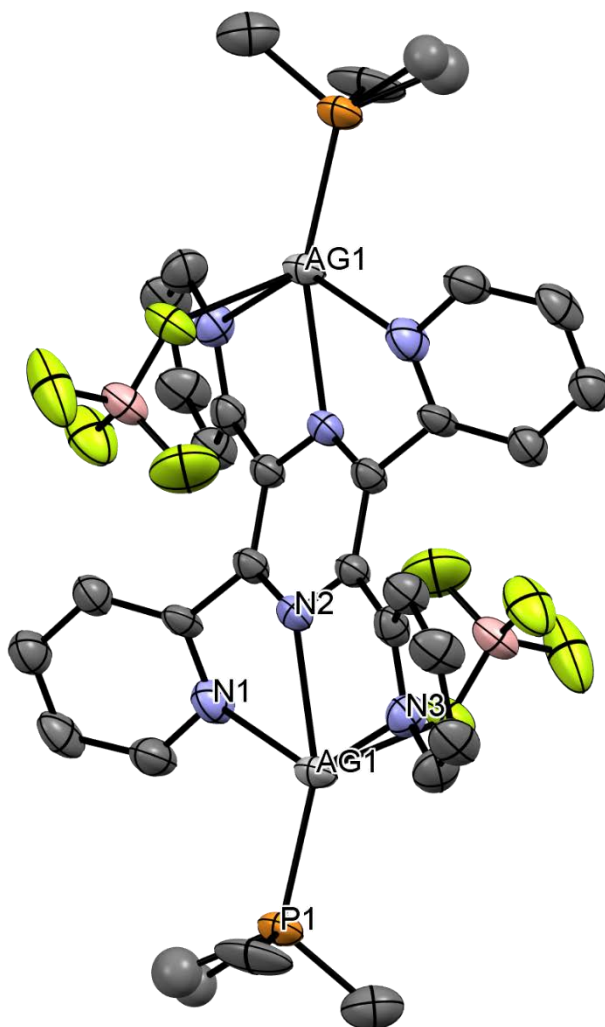
Compuesto 28

Empirical formula	C ₃₀ H ₃₄ Ag ₂ B ₂ F ₈ N ₆ P ₂
Formula weight	929.93
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 10.2768(6) Å α = 77.402(3)°. b = 10.3419(9) Å β = 63.136(5)°. c = 10.7029(9) Å γ = 63.300(5)°.
Volume	906.40(13) Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.704 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.241 mm ⁻¹
F(000)	462
Crystal size	0.25 x 0.1 x 0.025 mm ³
Theta range for data collection	2.427 to 27.450°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 13, -12 ≤ k ≤ 13, 0 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	13945
Independent reflections	4043 [R(int) = 0.049]
Completeness to theta = 25.242°	98.4 %
Absorption correction	Scalepack
Max. and min. transmission	0.8367 and 0.7417
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4043 / 0 / 225
Goodness-of-fit on F ²	1.163
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0849, wR2 = 0.2464
R indices (all data)	R1 = 0.0946, wR2 = 0.2522
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	2.741 and -1.416 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(1)-P(1)	2.363(3)	Ag(1)-N(2)	2.361(8)
Ag(1)-N(3)	2.479(9)	P(1)-C(13A)	1.78(3)
Ag(1)-N(1)	2.590(9)	P(1)-C(14)	1.807(14)
P(1)-C(13B)	1.91(3)	P(1)-C(15)	1.817(13)

Estructura molecular compuesto 28



3.29 Síntesis de $[\text{Au}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{terpy})][\text{BF}_4]_2$ (29)

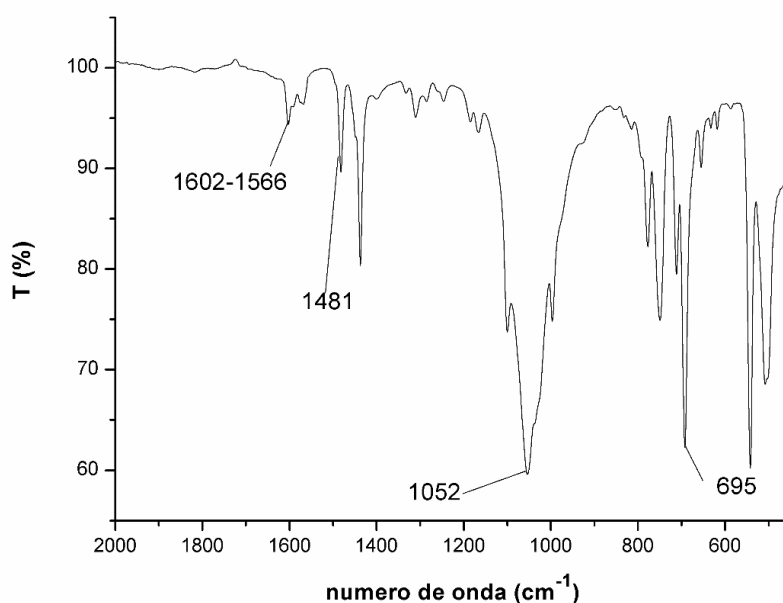
Se prepara una disolución de ClAuPPh_3 (0.3215 g, 0.65 mmol) en THF (20 ml) anhidro y bajo atmosfera inerte. La disolución se mete en un baño de hielo y se deja 30 minutos. A continuación, se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.1265 g 0.65 mmol), inmediatamente se observa un precipitado blanco (AgCl), seguidamente se añaden 0.5 equivalentes de terpy (0.0758 g, 0,32 mmol). Tras 2 horas de reacción se filtra la disolución sobre carbón activo y diatomeas. Se reduce el volumen del filtrado al mínimo y se precede a añadir dietiléter obteniéndose un solido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

Rendimiento = 53 %

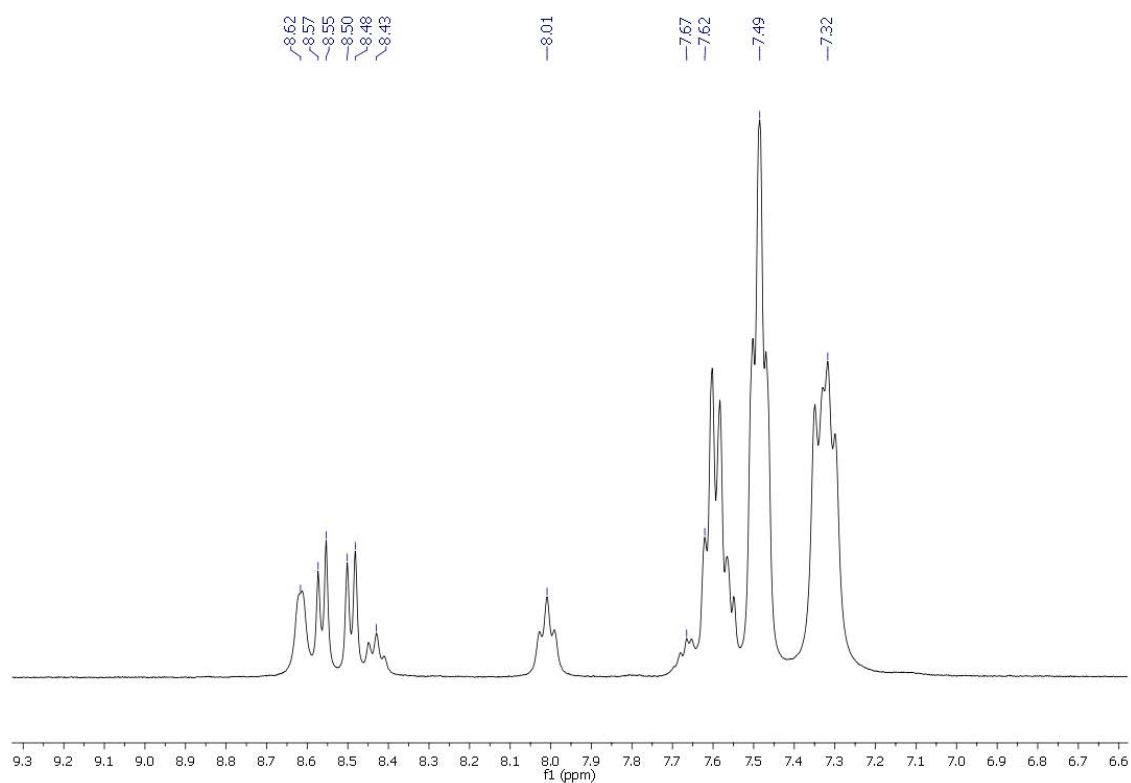
Datos espectroscópicos:

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{terpy})]^+ = 692; [\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 721$.

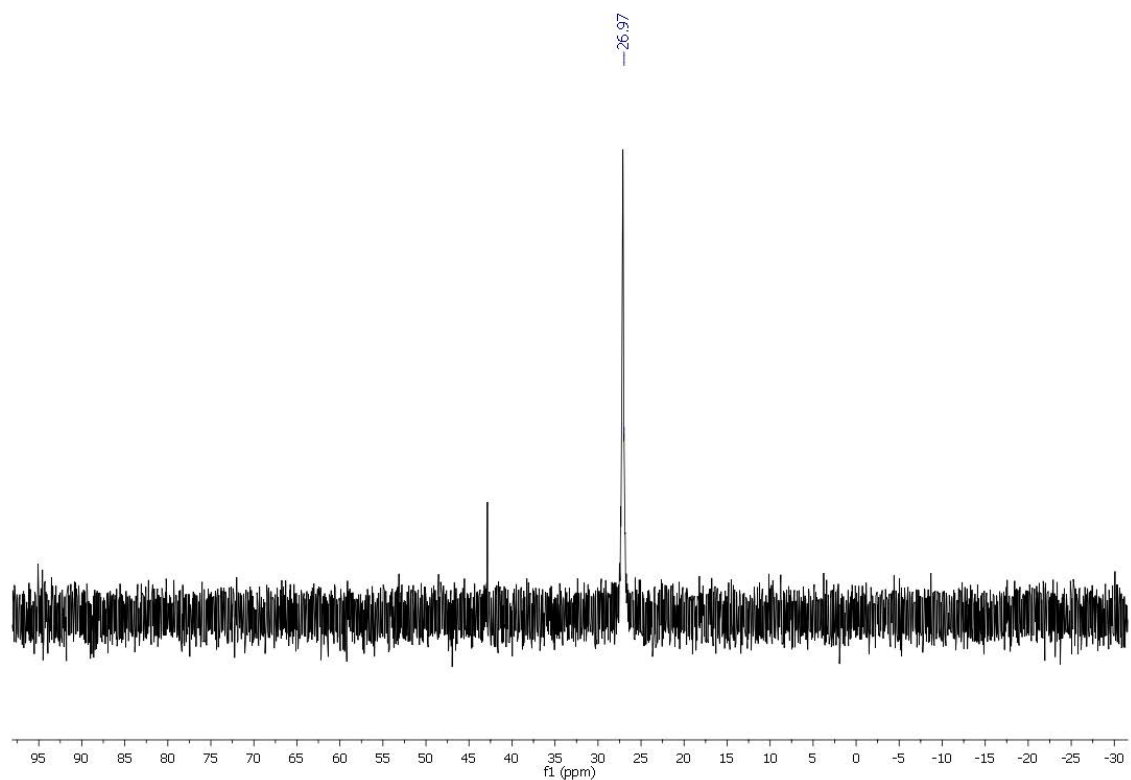
FT-IR(ATR): : $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1602\text{--}1566\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1481 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{--H})$ a 1052 cm^{-1} y $\nu(\text{P}\text{--}\text{C})$ a 795 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 8.62$ (m, 2H, H1), 8.57 (m, 2H, H4), 8.50 (m, 2H, H5), 8.43 (m, 1H, H6), 8.01 (m, 2H, H3), 7.67 (m, 2H, H2), 7.62–7.32 (m, 30H, PPh₃).



RMN ^{31}P , (d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 26.97$ (s, 1P).



3.30 Síntesis de $[\text{Au}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{terpy})][\text{BF}_4]_2$ (30)

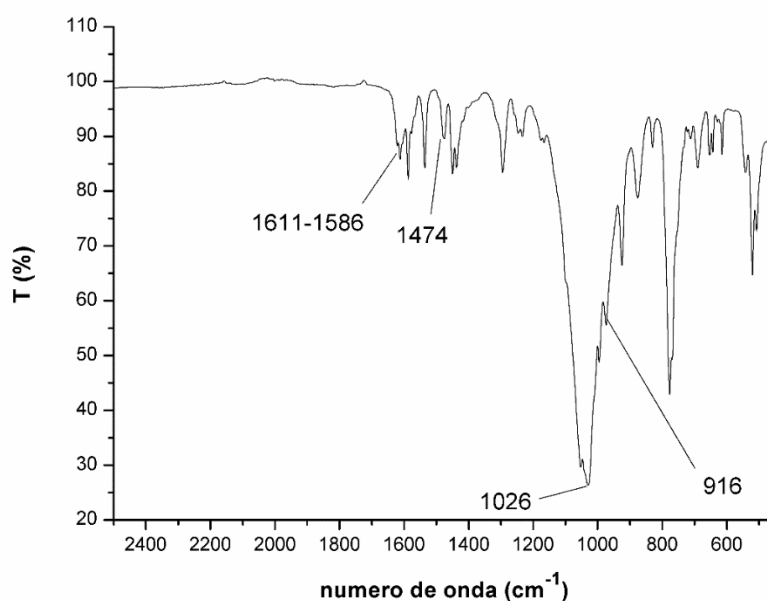
Se prepara una disolución de ClAuPMe_3 (0.2000 g, 0.65 mmol) en THF (20 ml) anhidro y bajo atmosfera inerte. Esta disolución se mete en un baño de hielo y se deja 30 minutos. A continuación, se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.1265 g 0.65 mmol), inmediatamente se observa un precipitado blanco (AgCl), seguidamente se añaden 0.5 equivalentes de terpy (0.0758 g, 0,32 mmol). Tras 2 horas en agitación se filtra la disolución sobre carbón activo y diatomeas. Se reduce el volumen del filtrado al mínimo y se añade dietiléter como agente precipitante obteniéndose un sólido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

Rendimiento = 36 %

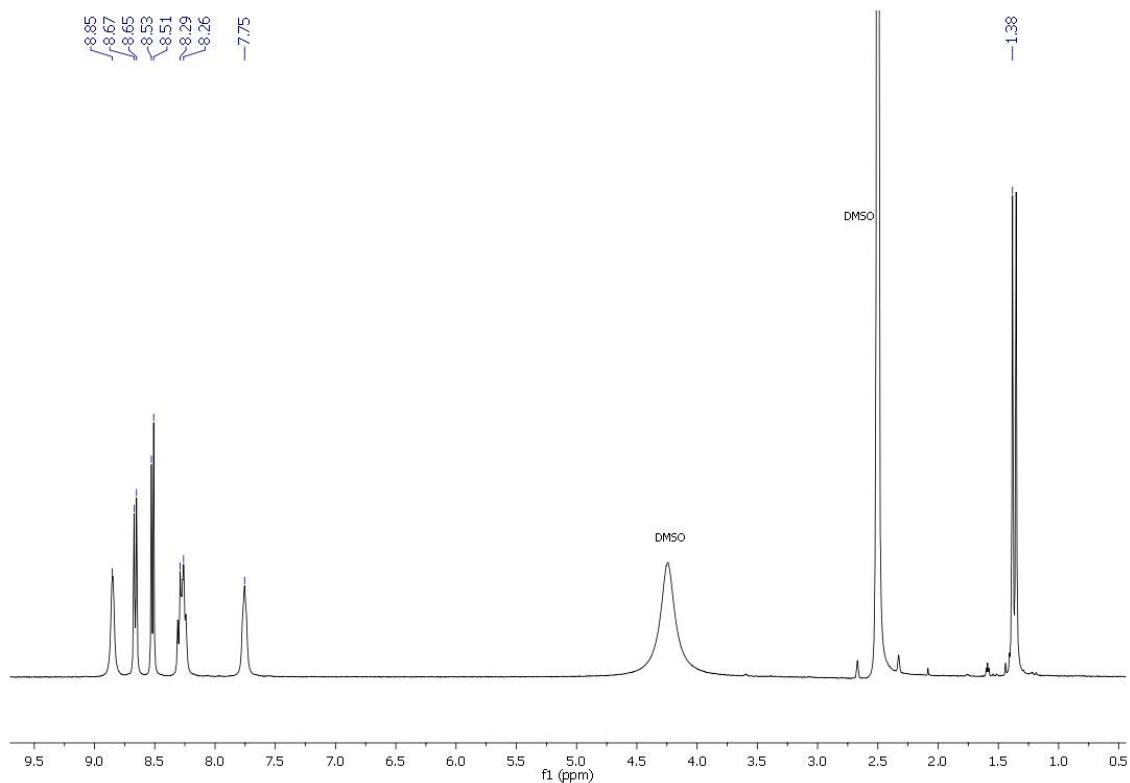
Datos espectroscópicos:

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Au}(\text{PMe}_3)(\text{terpy})]^+ = 506; [\text{Au}(\text{PMe}_3)_2]^+ = 349$.

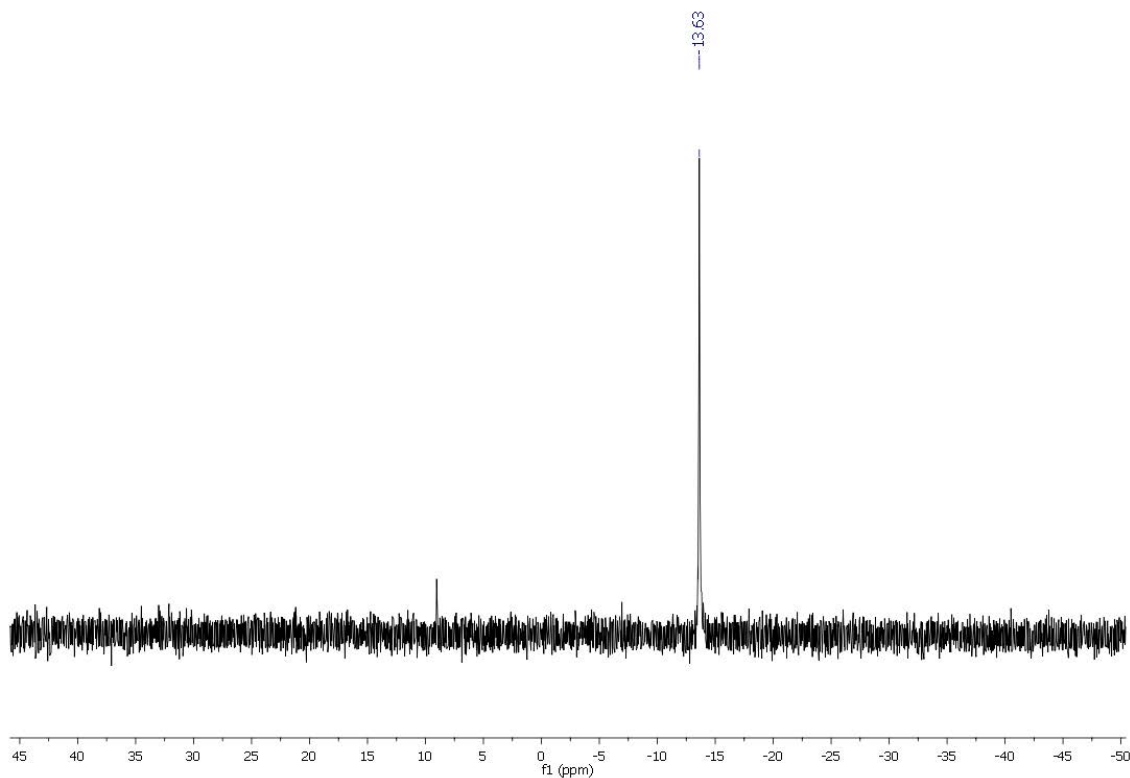
FT-IR(ATR): : $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1611\text{--}1586\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1474 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1026 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ a 916 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 8.85$ (m, 2H, H1), 8.68 (m, 2H, H4), 8.53 (m, 2H, H5), 8.29 (m, 3H, H6 + H3), 7.75 (m, 2H, H2), 1.38 (m, 18H, PMe₃).



RMN ^{31}P , (d_6 -DMSO, ppm): $\delta = -13.63$ (m, 2P).



3.31 Síntesis de $[\text{Au}_4(\text{PPh}_3)_4(\text{tetra-2-piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_4$ (31)

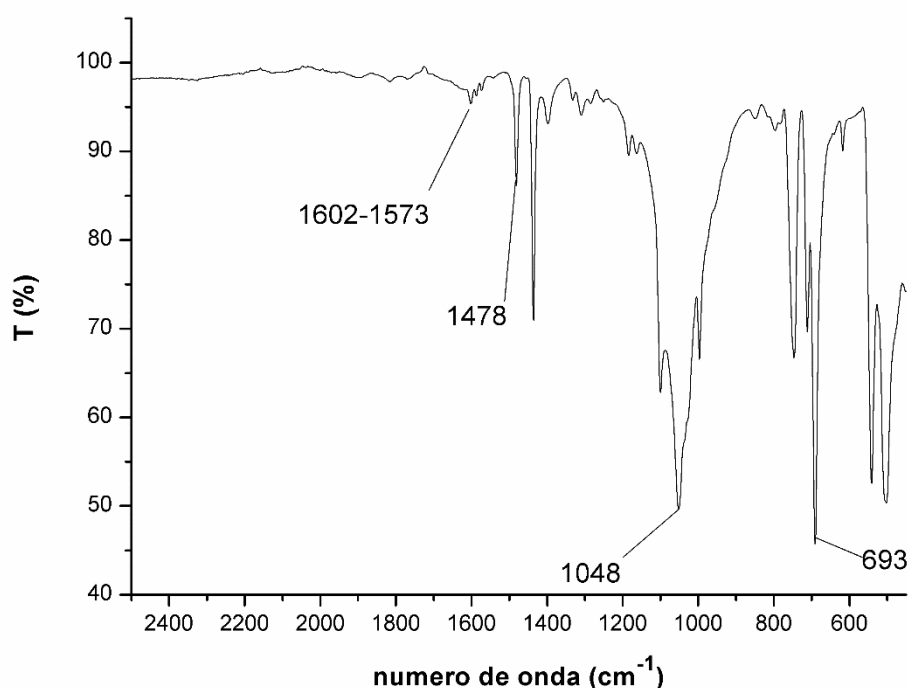
Se prepara una disolución de ClAuPPh_3 (0.1187 g, 0.24 mmol) en THF (20 ml) anhidro y bajo atmosfera inerte. Esta disolución se mete en un baño de hielo y se deja 30 minutos. A continuación, se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.0467 g 0.24 mmol), inmediatamente se observa un precipitado blanco (AgCl), seguidamente se añaden 0.25 equivalentes de tetra-2-piridinilpirazina (0.0233 g, 0,06 mmol). Tras 2 horas de reacción se filtra la disolución sobre carbón activo y diatomeas. Se reduce el volumen del filtrado al mínimo y se añade dietiléter como agente precipitante obteniéndose un sólido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

Rendimiento = 62 %

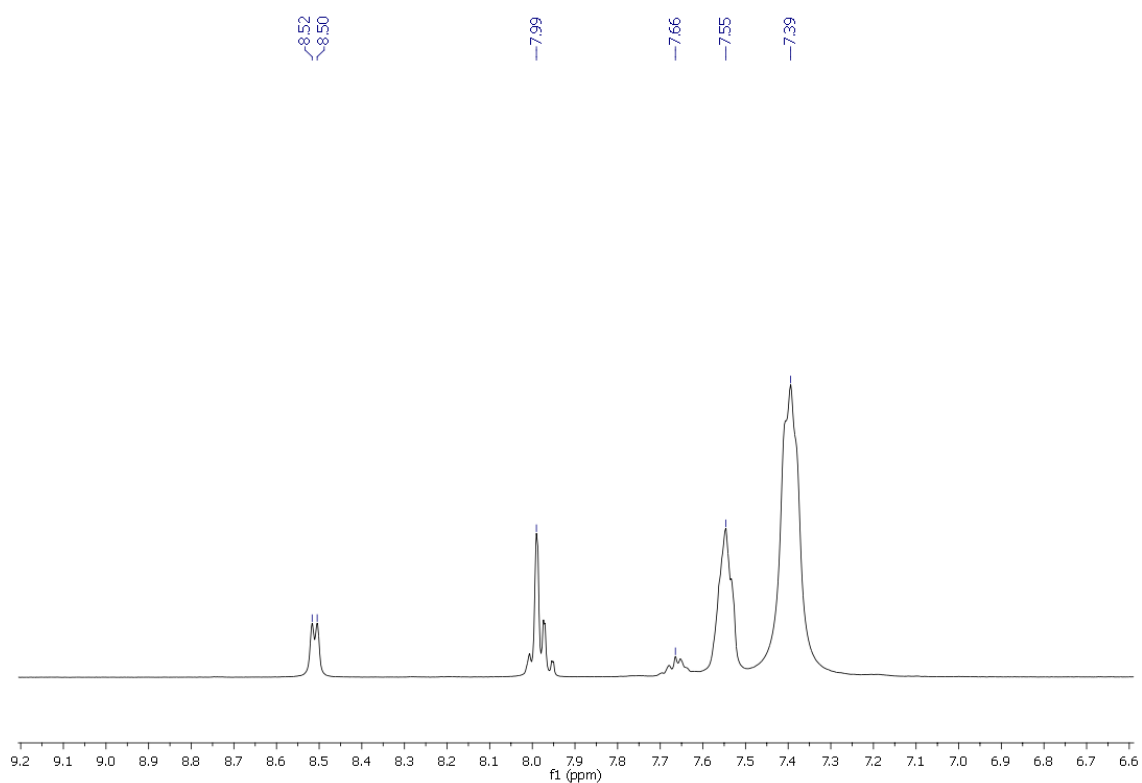
Datos espectroscópicos:

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{tetra2-piridinilpirazina})]^+ = 847; [\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]^+ = 721$.

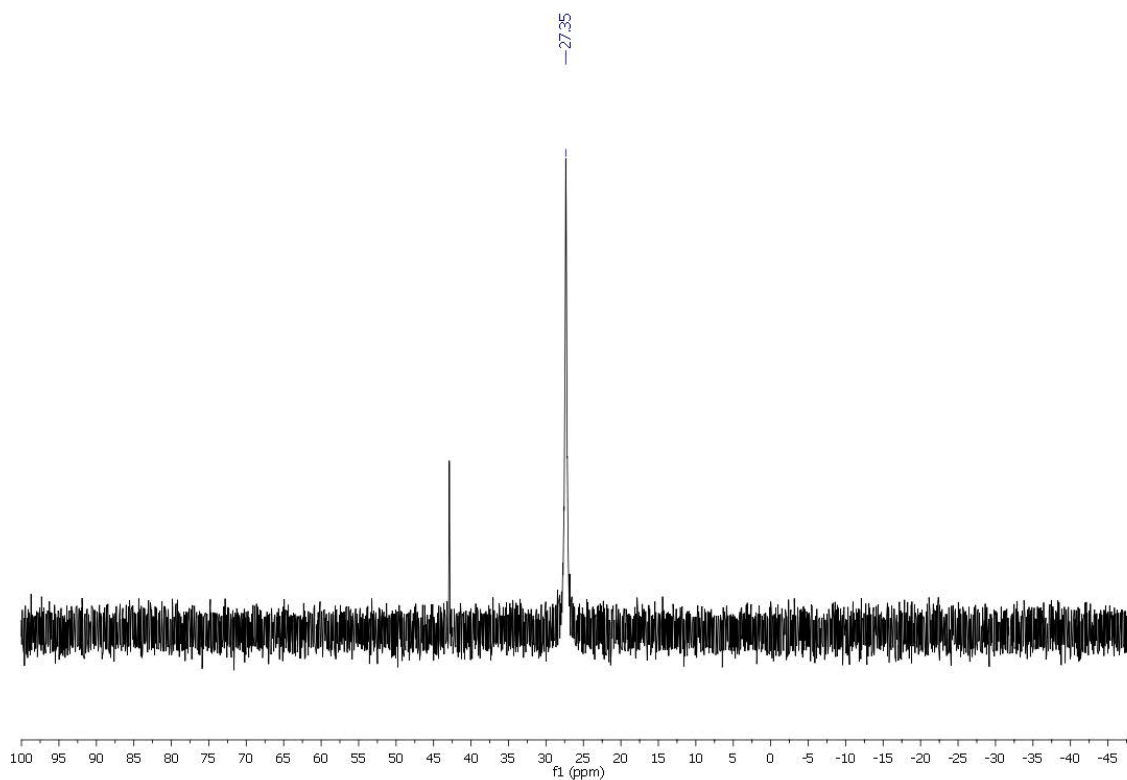
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1602\text{--}1573\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1478 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1048 cm^{-1} ; $\nu(\text{P}-\text{C})$ a 693 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): $\delta = 8.52$ (m, 4H, H1), 7.99 (m, 8H, H4 + H3), 7.66 (m, 4H, H2), 7.55–7.39 (60H, PPh $_3$).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): $\delta = 27.44$ (s, 4P).



3.32 Síntesis de $[\text{Au}_4(\text{PMe}_3)_4(\text{tetra-2-piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_4$ (32)

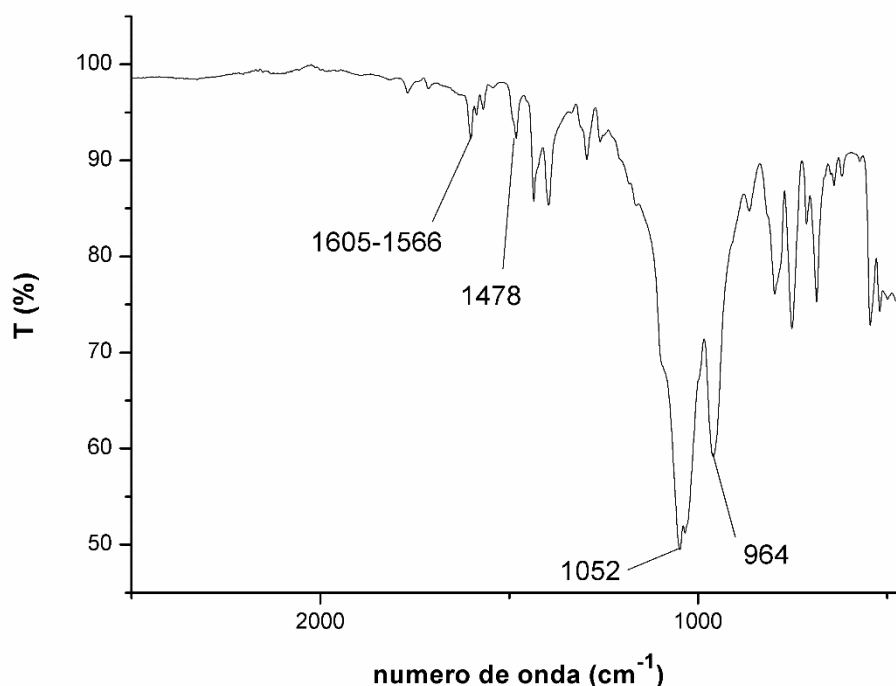
Se prepara una disolución de ClAuPMe_3 (0.0740 g, 0.24 mmol) en THF (20 ml) anhidro y bajo atmosfera inerte. Esta disolución se mete en un baño de hielo y se deja 30 minutos. A continuación, se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.0467 g 0.24 mmol), inmediatamente se observa un precipitado blanco (AgCl), seguidamente se añaden 0.25 equivalentes de tetra-2-piridinilpirazina (0.0233 g, 0,06 mmol). Tras 2 horas de reacción se filtra la disolución sobre carbón activo y diatomeas. Se reduce el volumen del filtrado al mínimo y se añade dietiléter como agente precipitante obteniéndose un sólido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

Rendimiento = 31 %

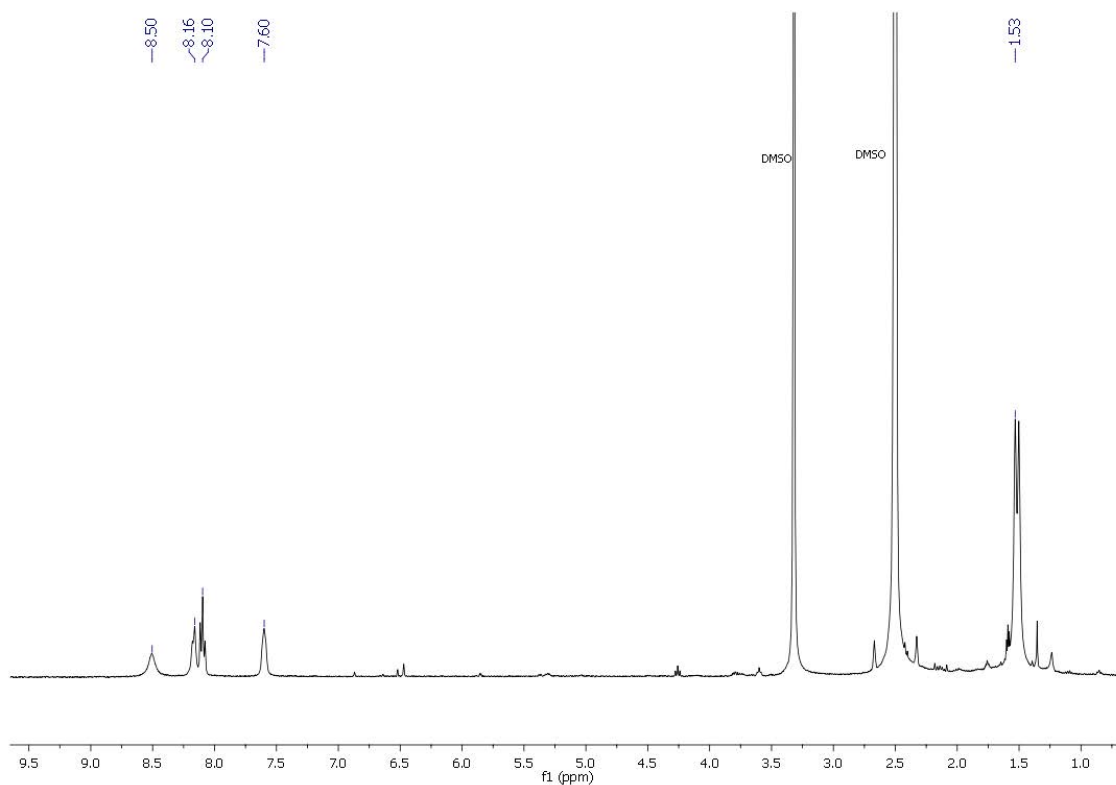
Datos espectroscópicos:

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Au}(\text{PMe}_3)(\text{tetra2-piridinilpirazina})]^+ = 661; [\text{Au}(\text{PMe}_3)_2]^+ = 349.$

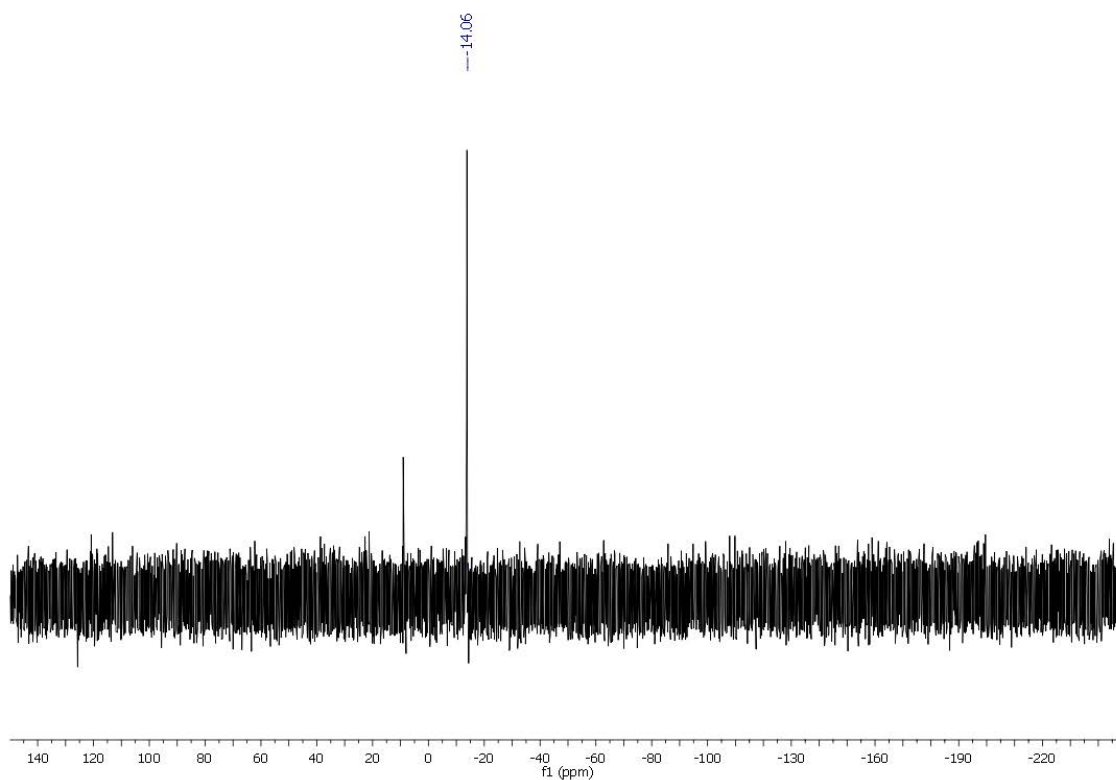
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1605\text{--}1566\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1478 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1052 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ a 964 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): $\delta = 8.50$ (m, 4H, H1), 8.16 (m, 4H, H4), 8.10 (m, 4H, H3), 7.60 (m, 4H, H2), 1.53 ppm (36H, PMe_3).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, ppm): $\delta = -13.90$ (s, 4P).



3.33 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (33)

A una disolución de $[\text{AgPPh}_3]\text{BF}_4$ (0.0500 g 0.11 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añade 1 equivalente del ligando 4'-PPh₂-terpy (0.0455 g 0.11 mmol). Tras 2 horas en agitación se reduce el volumen al mínimo y se añade dietiléter como agente precipitante obteniéndose un sólido blanco.

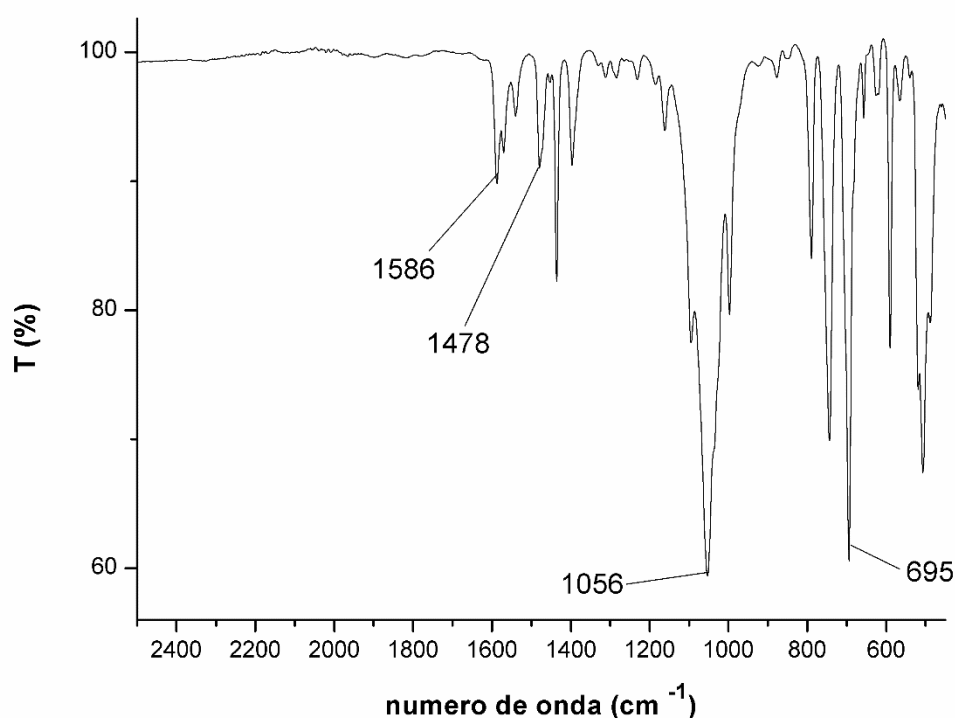
Rendimiento = 86 %

Datos espectroscópicos:

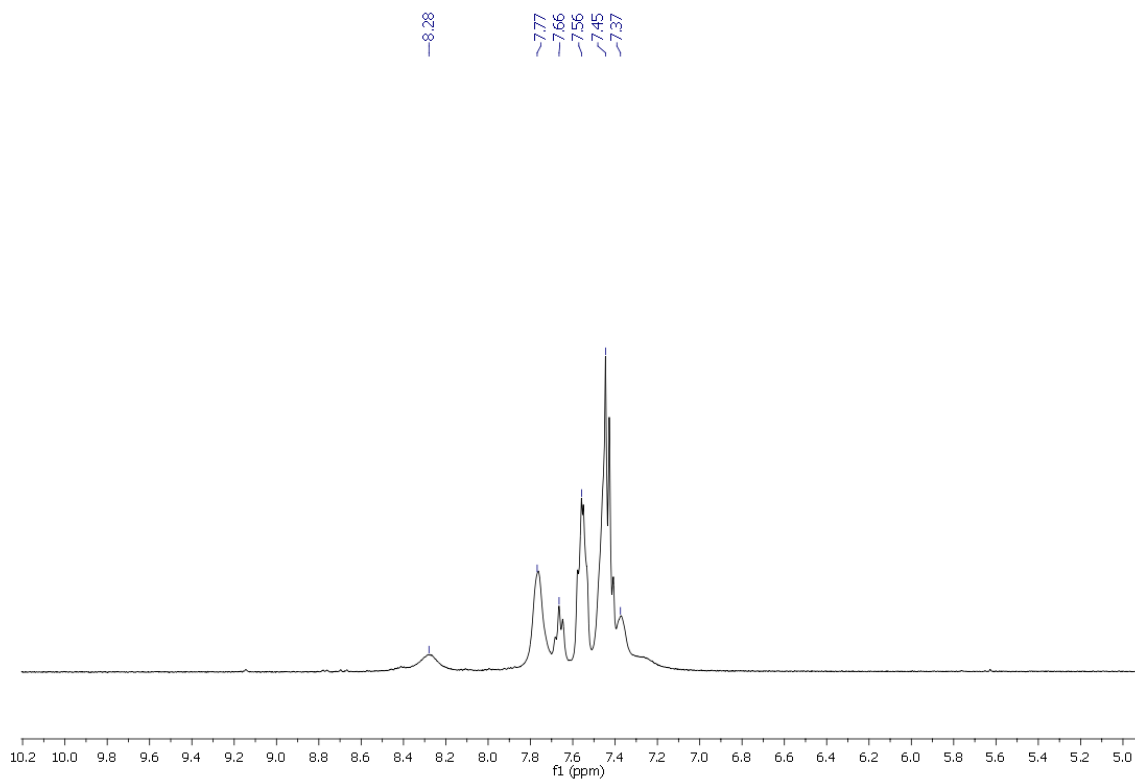
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{45}\text{H}_{35}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{P}_2$ (874.40) C 61.81, H 4.03, N 4.80. Obtenidos: C 62.25; H 4.19, N 4.68.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 524$, $[\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})_2]^+ = 941$, $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 786$.

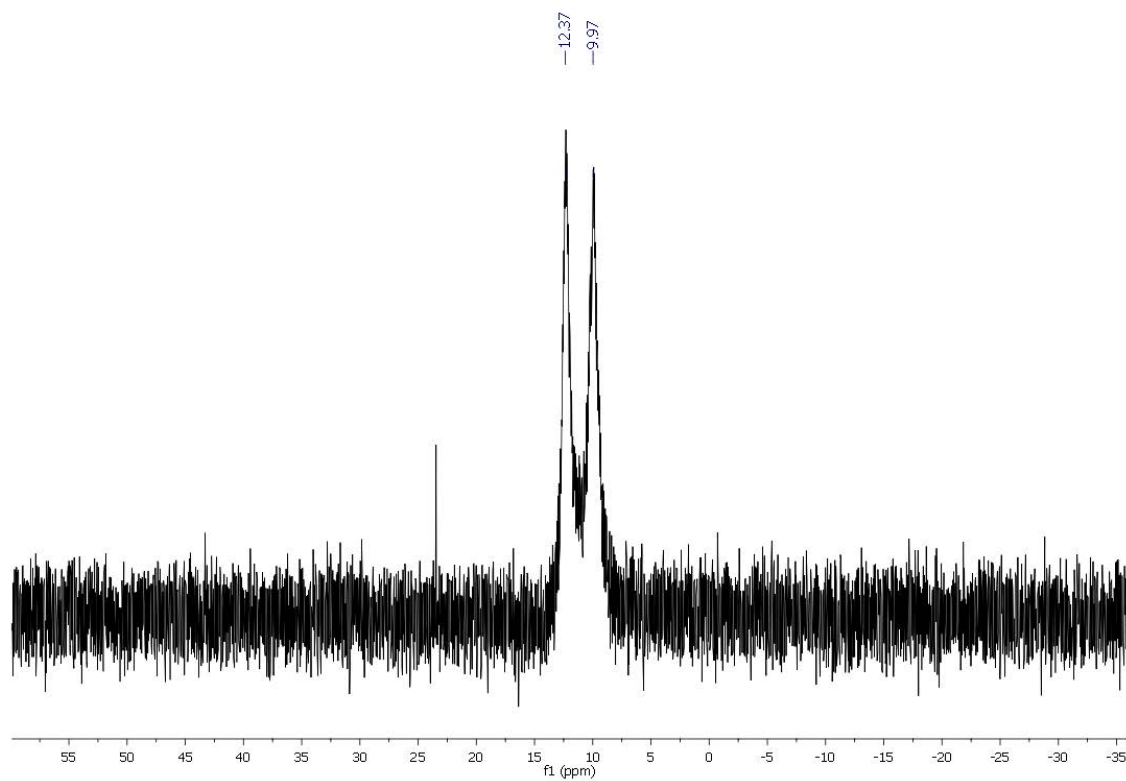
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1586 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1478 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1056 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{C})$ 695 cm^{-1} .



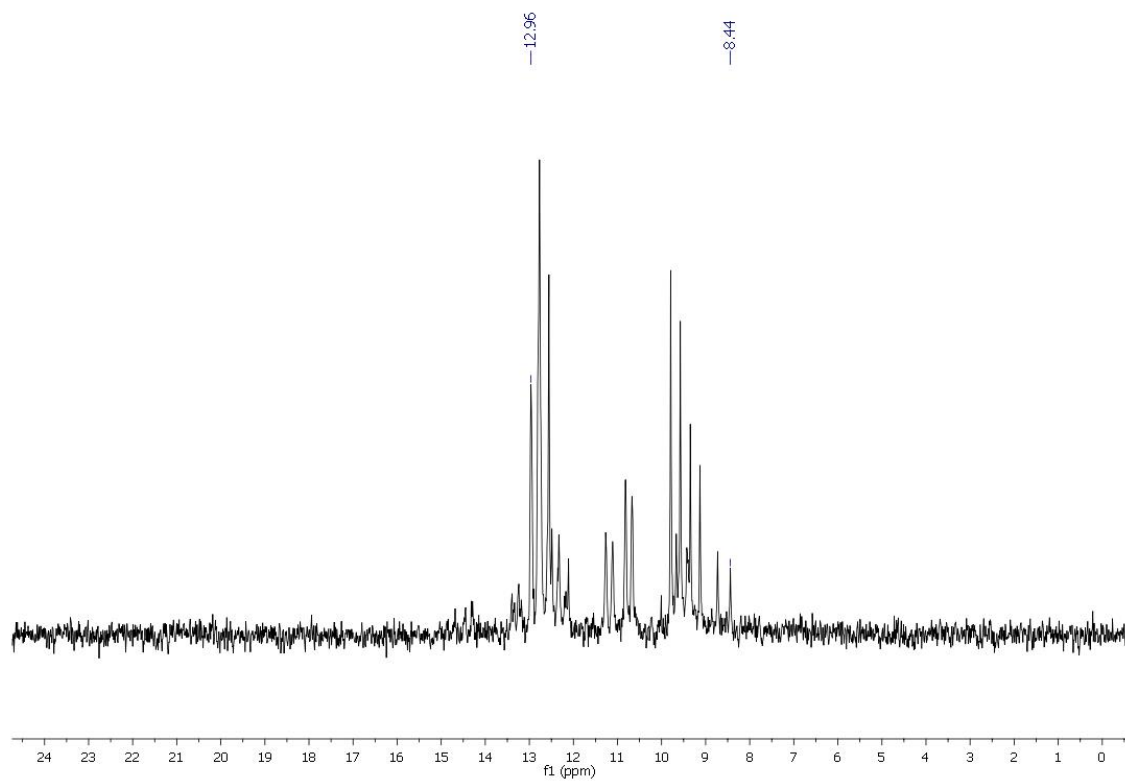
RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.27$, (m, 2H, H1), 7.77–7.37 (terpy + Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 12.37$ (m, 1P, PPh_3), 9.97 (m, 1P, PPh_2).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm, 210 K): $\delta = 12.96\text{--}8.44$ (m, 2P, $\text{PPh}_3 + \text{PPh}_2$)



Datos estructurales del complejo [Ag(PPh₃)(4'-PPh₂-terpy)][BF₄]

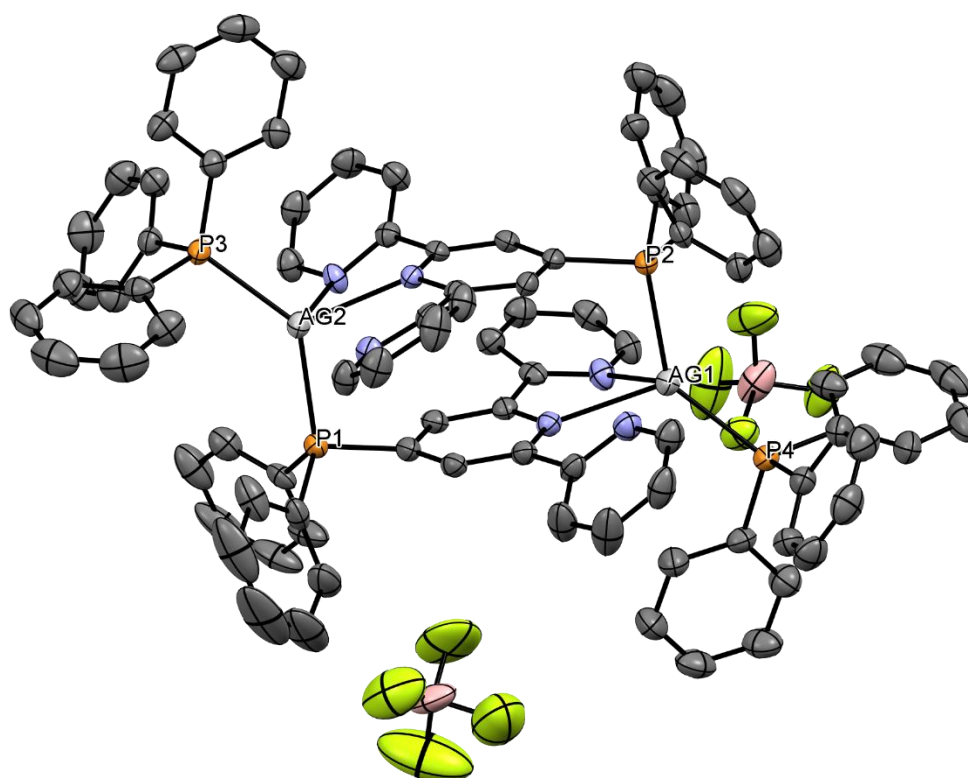
Compuesto 33

Empirical formula	C ₄₅ H ₃₅ Ag B F ₄ N ₃ P ₂
Formula weight	874.38
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pc21b
Unit cell dimensions	a = 14.4590(2) Å α = 90°. b = 20.7186(4) Å β = 90°. c = 26.5534(5) Å γ = 90°.
Volume	7954.6(2) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.460 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.643 mm ⁻¹
F(000)	3552
Crystal size	0.25 x 0.15 x 0.1 mm ³
Theta range for data collection	3.209 to 27.495°.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 18, 0 ≤ k ≤ 26, 0 ≤ l ≤ 34
Reflections collected	59251
Independent reflections	9355 [R(int) = 0.0329]
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %
Absorption correction	Scalepack
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9355 / 1 / 1009
Goodness-of-fit on F ²	1.048
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0334, wR2 = 0.0692
R indices (all data)	R1 = 0.0414, wR2 = 0.0724
Absolute structure parameter	0.091(16)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.477 and -0.458 e.Å ⁻³

Distancias (Å) seleccionadas

Ag(2)-P(3)	2.4238(11)	Ag(1)-P(2)	2.4800(11)
Ag(2)-P(1)	2.4740(11)	Ag(1)-P(4)	2.4309(11)
Ag(1)-N(2)	2.459(3)	Ag(1)-N(1)	2.530(4)
Ag(2)-N(5)	2.399(3)	Ag(2)-N(4)	2.595(4)

Estructura molecular compuesto 33



3.34 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}))(\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (34)

Se prepara una disolución de $[\text{AgPPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})]\text{BF}_4$ (0.0500 g 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a la que se añade 1 equivalente de $\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ (0.0615 g 0.12 mmol). Tras 2 horas de reacción se reduce el volumen al mínimo y se añade dietiléter observándose la aparición de un sólido blanco que se filtra por succión.

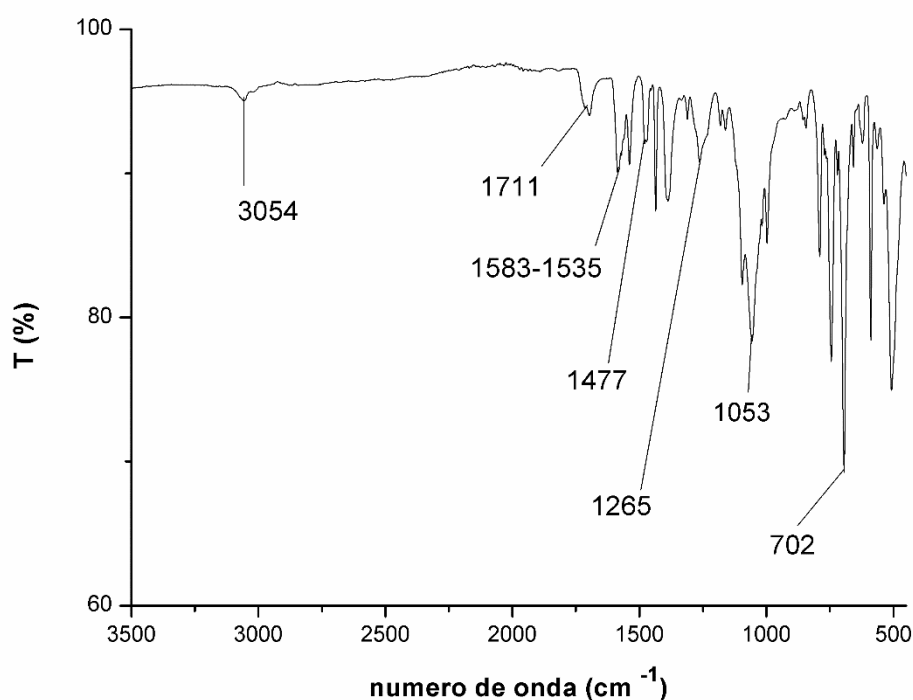
Rendimiento = 89 %

Datos espectroscópicos:

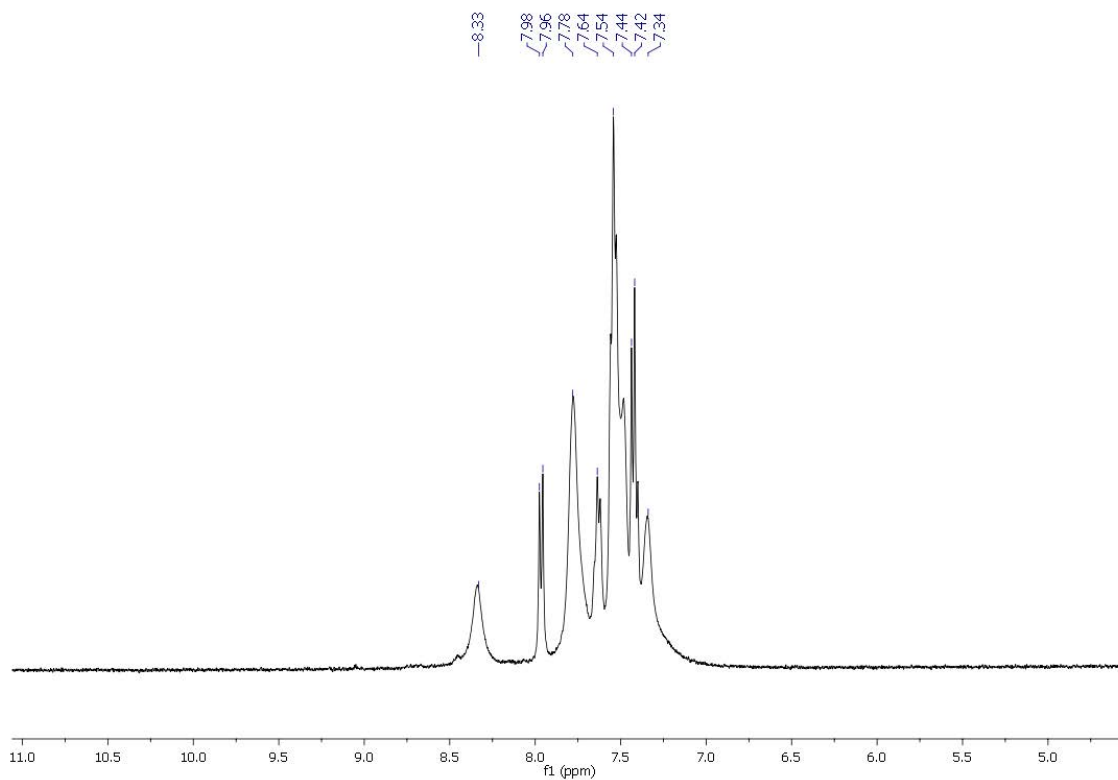
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2$ (918.42) C 60.16, H 3.84, N 4.57. Obtenidos: C 60.93; H 3.59, N 4.86.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 524$, $[\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})_2]^+ = 941$, $[\text{Ag}(\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})) (4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 830$.

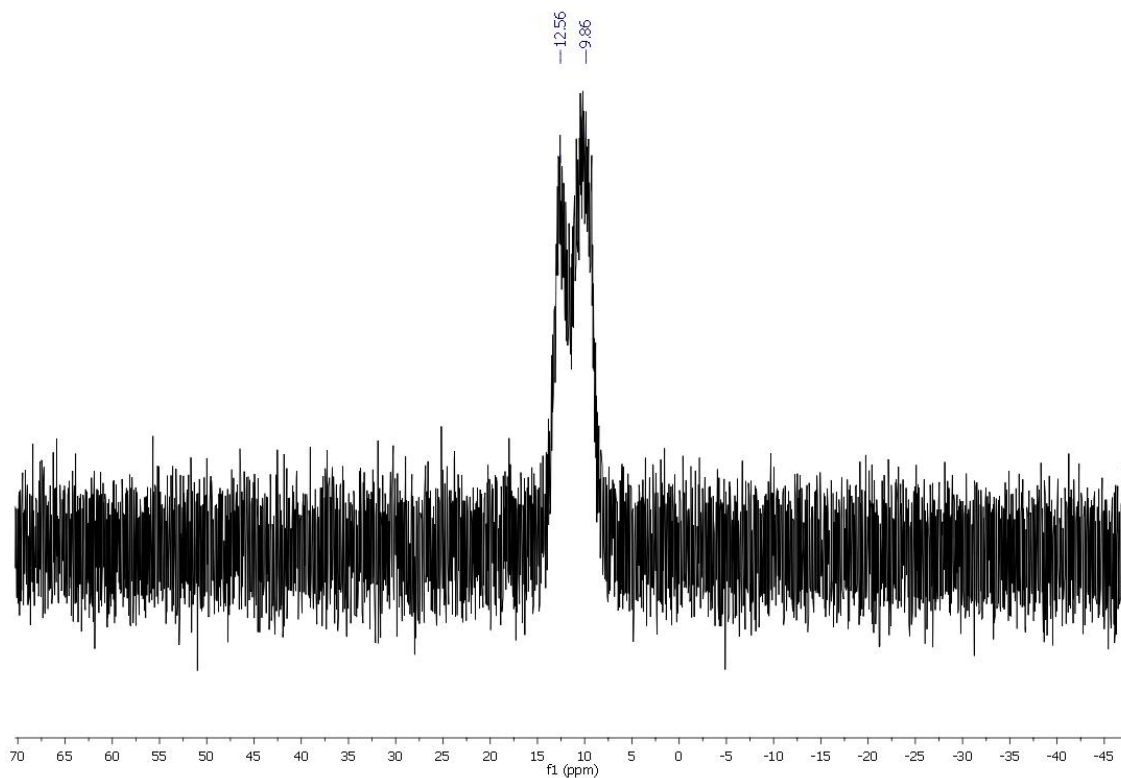
FT-IR(ATR): $\nu(\text{O-H})$ a 3054 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=O})$ a 1711 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=N})$ a $1583\text{-}1535\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C})$ a 1477 cm^{-1} ; $\nu(\text{C-O})$ a 1265 cm^{-1} $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1053 cm^{-1} y $\nu(\text{P-C})$ a 702 cm^{-1} .



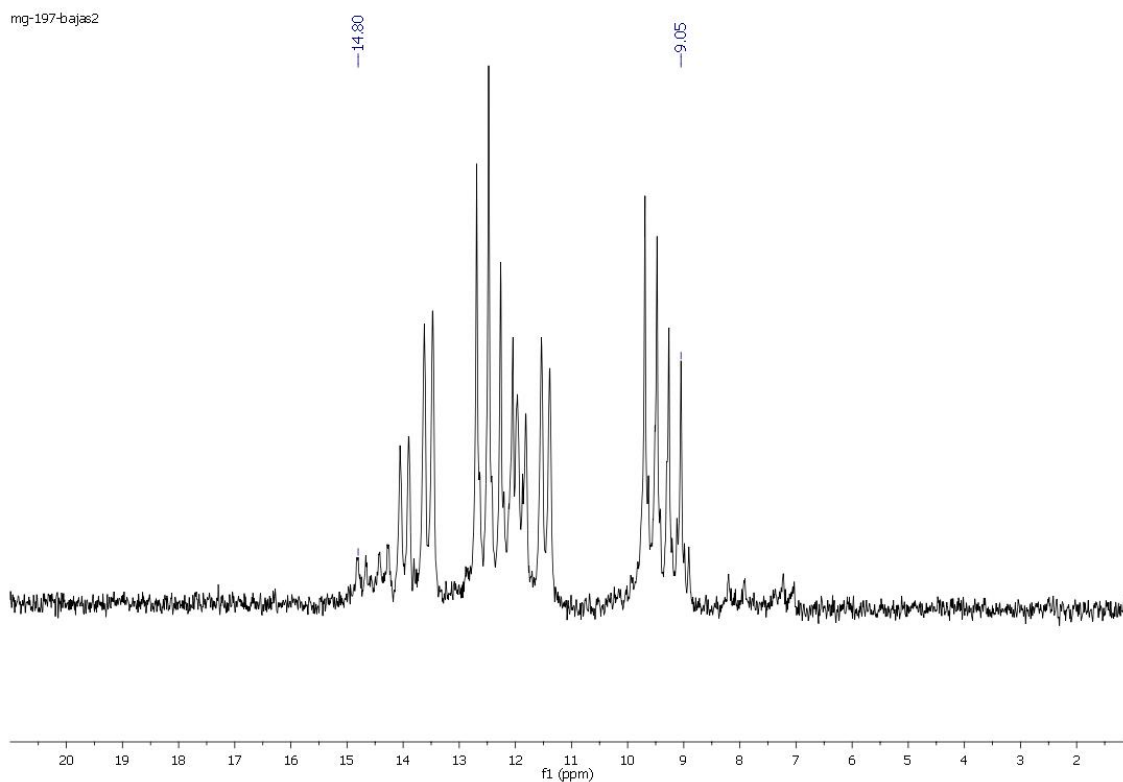
RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.33$, (m, 2H, H1), 7.98–7.34 (terpy + Ph).



RMN ^1P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{O}$, ppm): $\delta = 12.56$ (m, 1P, $\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})$), 9.86 (m, 1P, PPh_2)



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm, 210 K): $\delta = 14.80\text{--}9.05$ (m, 2P, $\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}) + \text{PPh}_2$)



3.35 Síntesis de $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (35)

Se prepara una disolución de PMe_3 (96.8 μl , 0.096 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) bajo atmosfera inerte a esta disolución se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.0189 g, 0.096 mmol) y se deja reaccionando durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade 1 equivalente del ligando 4'- $\text{PPh}_2\text{-terpy}$ (0.0400 g, 0.096 mmol). Tras 2 horas de reacción se evapora el disolvente hasta mínimo volumen y se añade dietiléter para precipitar observándose la aparición de un sólido que se filtra por succión blanco, estos últimos pasos se realizan al aire,

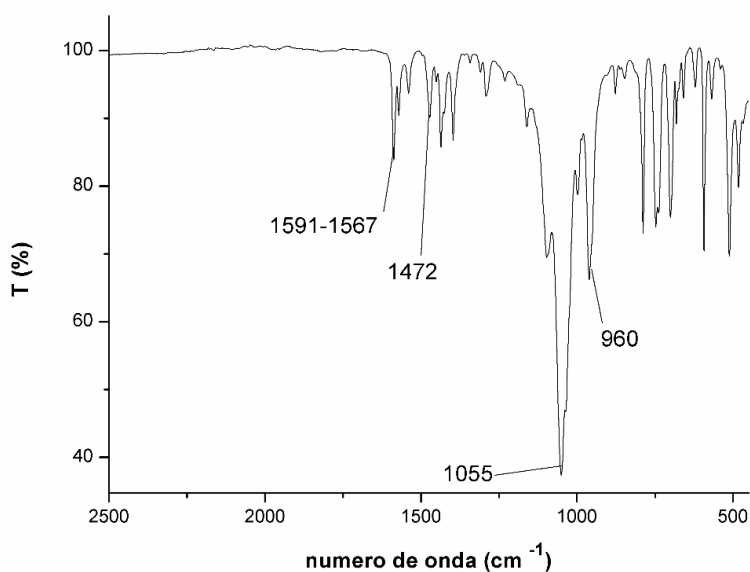
Rendimiento = 71 %

Datos espectroscópicos:

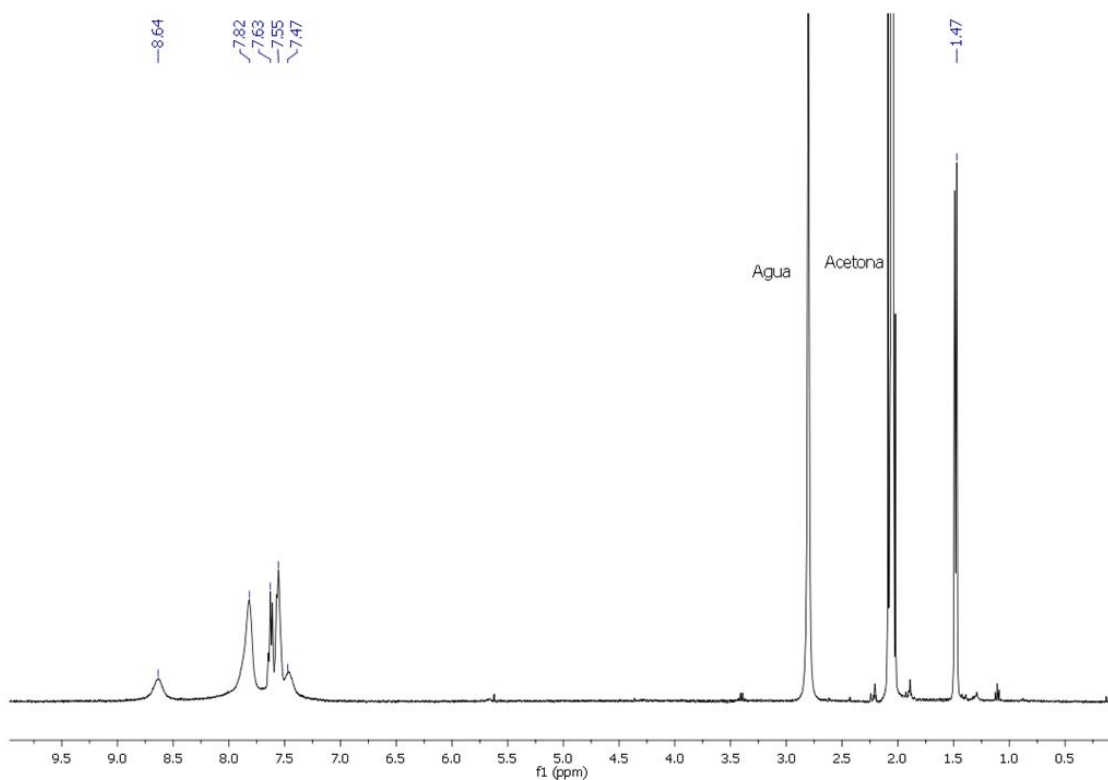
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{AgBF}_4\text{N}_3\text{P}_2$ (688.19) C 52.35, H 4.25, N 6.12. Obtenidos: C 52.99; H 4.02, N 6.63.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 524$, $[\text{Ag}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})_2]^+ = 941$, $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 600$.

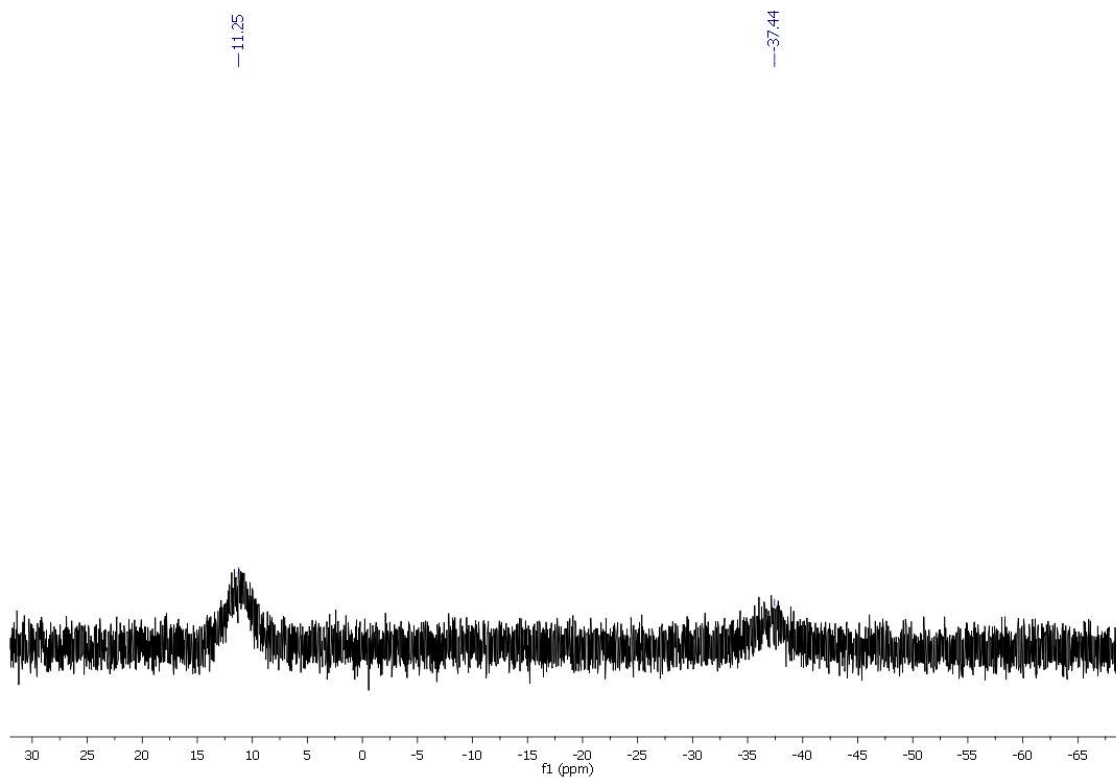
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1591–1567 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1472 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ 1055 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ 960 cm^{-1} .



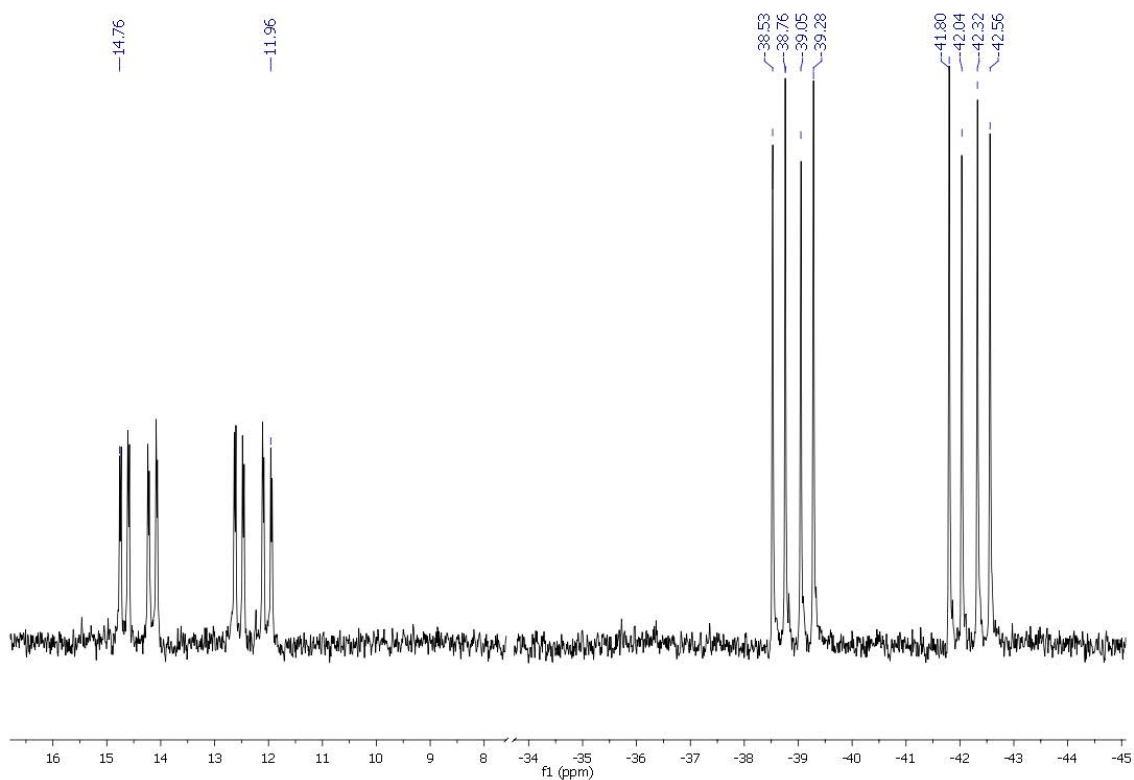
RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.33$, (m, 2H, H1), 7.98–7.34 (terpy + Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{O}$, ppm): $\delta = 11.25$ (m, 1P, PPh_2), -37.44 (m, 1P, PMe_3).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{O}$, ppm, 210 K): $\delta = 14.76\text{--}11.96$ (m, 1P, PPh_2), -40.63 (4 d, 1P, PMe_3 , $J_{\text{P-P}} = 84.29$ Hz, $J_{107\text{Ag-P}} = 492.40$ Hz y $J_{109\text{Ag-P}} = 567.89$ Hz).



3.36 Síntesis de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (36)

Se prepara una disolución de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g 0.32 mmol) en 20 ml de CH_3CN desoxigenado y bajo atmosfera inerte. Sobre esta disolución se añade 1 equivalente de PPh_3 (0.0839 g 0.32 mmol) y $4'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ (0.1336 g 0.32 mmol), tras 3 horas de reacción se reduce el volumen al mínimo y se añade dietiléter para precipitar observándose la aparición de un sólido amarillo que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

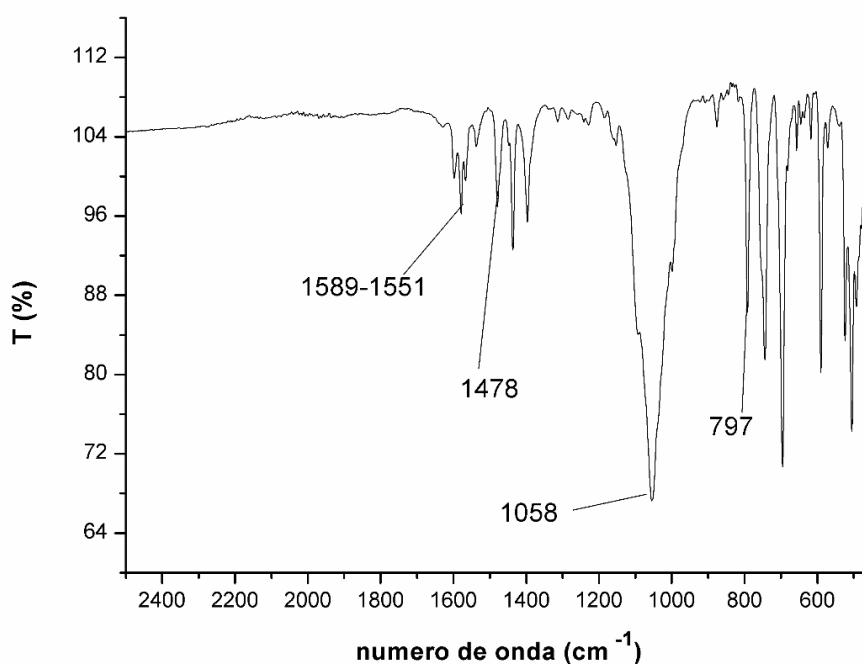
Rendimiento = 68 %

Datos espectroscópicos:

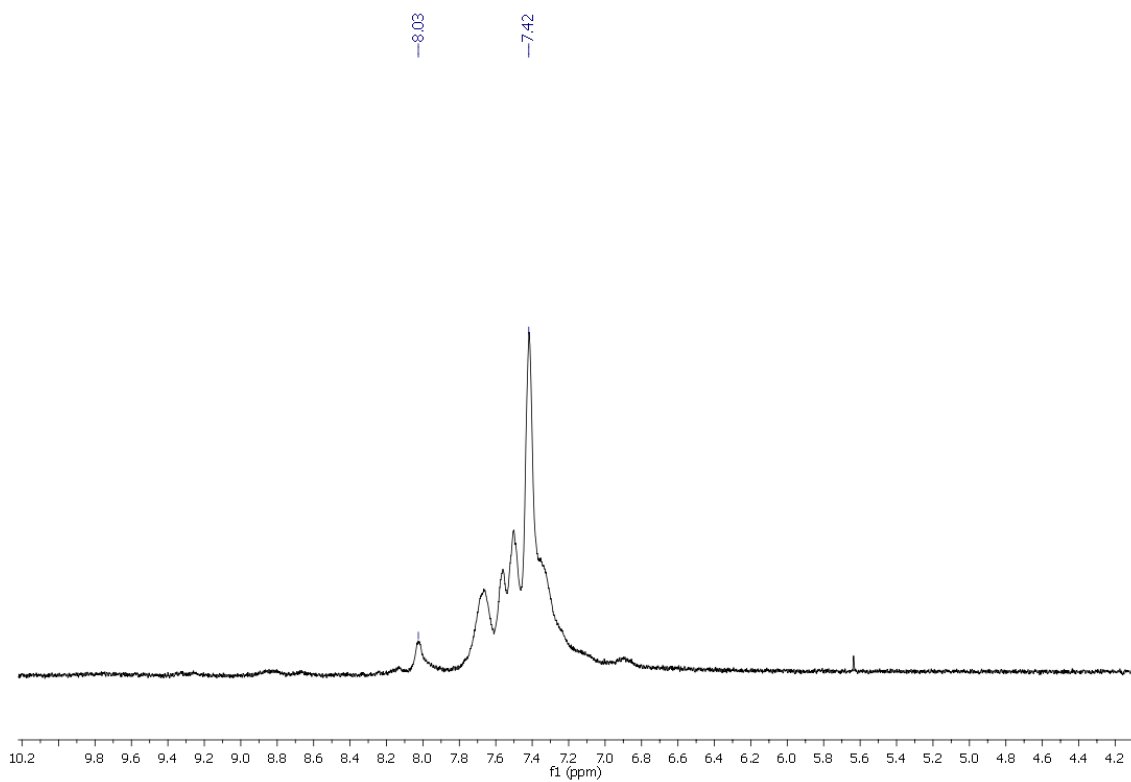
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{45}\text{H}_{35}\text{BCuF}_4\text{N}_3\text{P}_2$ (830.08) C 65.11, H 4.25, N 5.06. Obtenidos: C 65.58; H 4.61, N 4.86.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF $-$) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+$ = 742

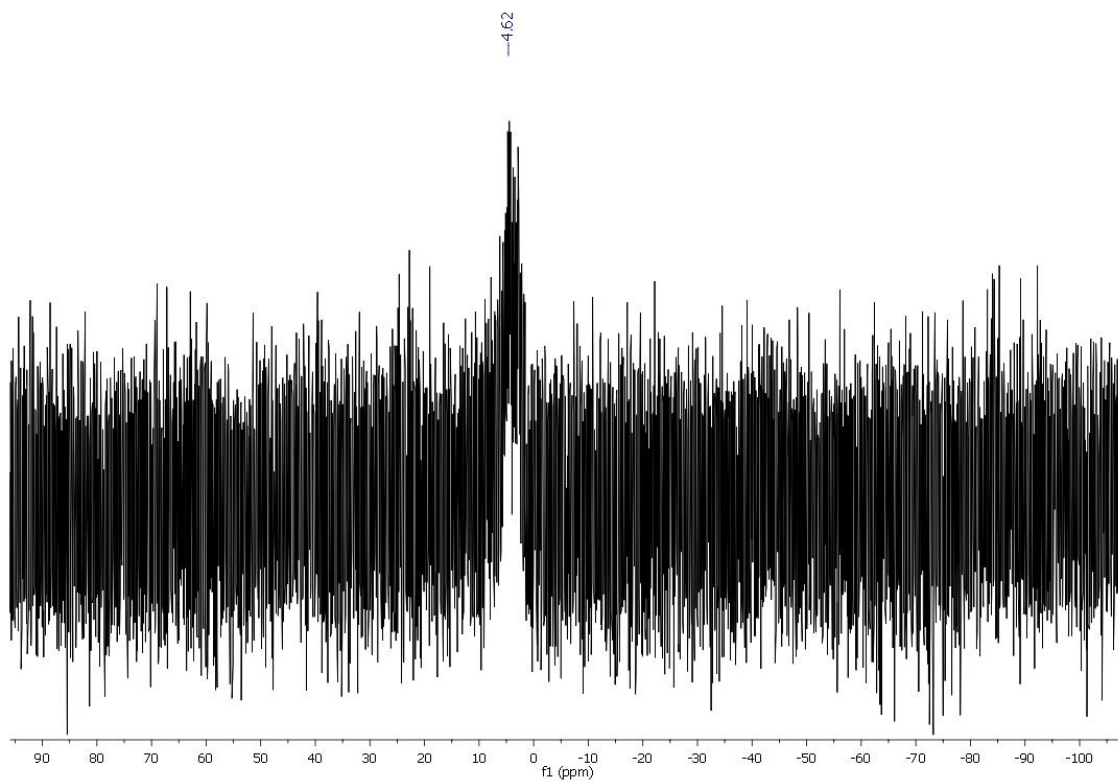
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1589\text{-}1551\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1474 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1058 cm^{-1} y $\nu(\text{P-C})$ a 797 cm^{-1}



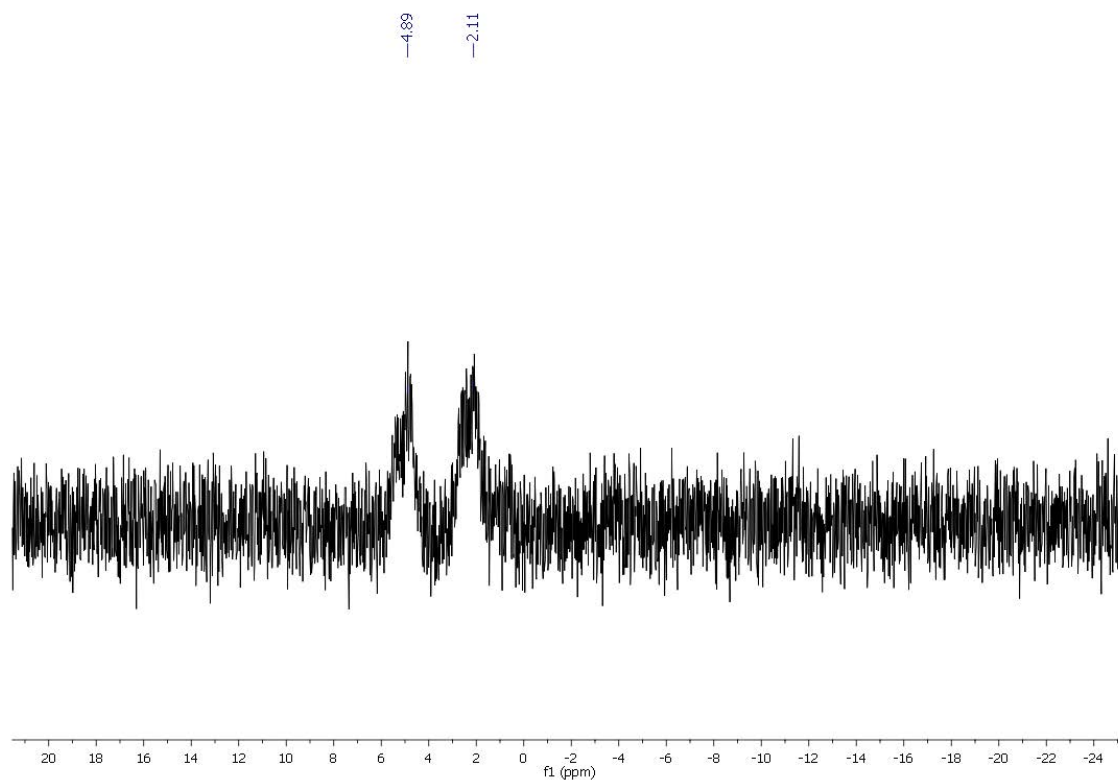
RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.03\text{--}7.42$ (terpy + Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 4.62$ (m, 2P, PPh_3 + PPh_2).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{O}$, ppm, 210 K): $\delta = 4.89$ (m, 1P, PPh_2), 2.11 (m, 1P, PPh_3)



3.37 Síntesis de $[\text{Cu}(\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}))(\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (37)

A una disolución de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g 0.32 mmol) en CH_3CN (20 ml) desoxigenado y bajo atmosfera inerte se añade 1 equivalente de $\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})$ (0.0980 g 0.32 mmol) y $\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ (0.1336 g 0.32 mmol). Tras 3 horas en agitación se reduce el volumen al mínimo y se añade dietiléter como agente precipitante observándose la aparición de un sólido amarillo que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

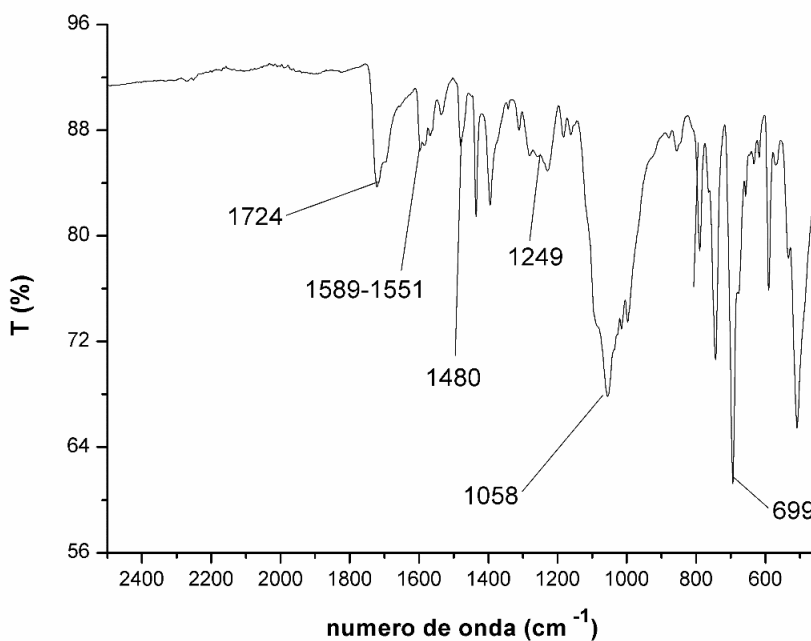
Rendimiento = 70 %

Datos espectroscópicos:

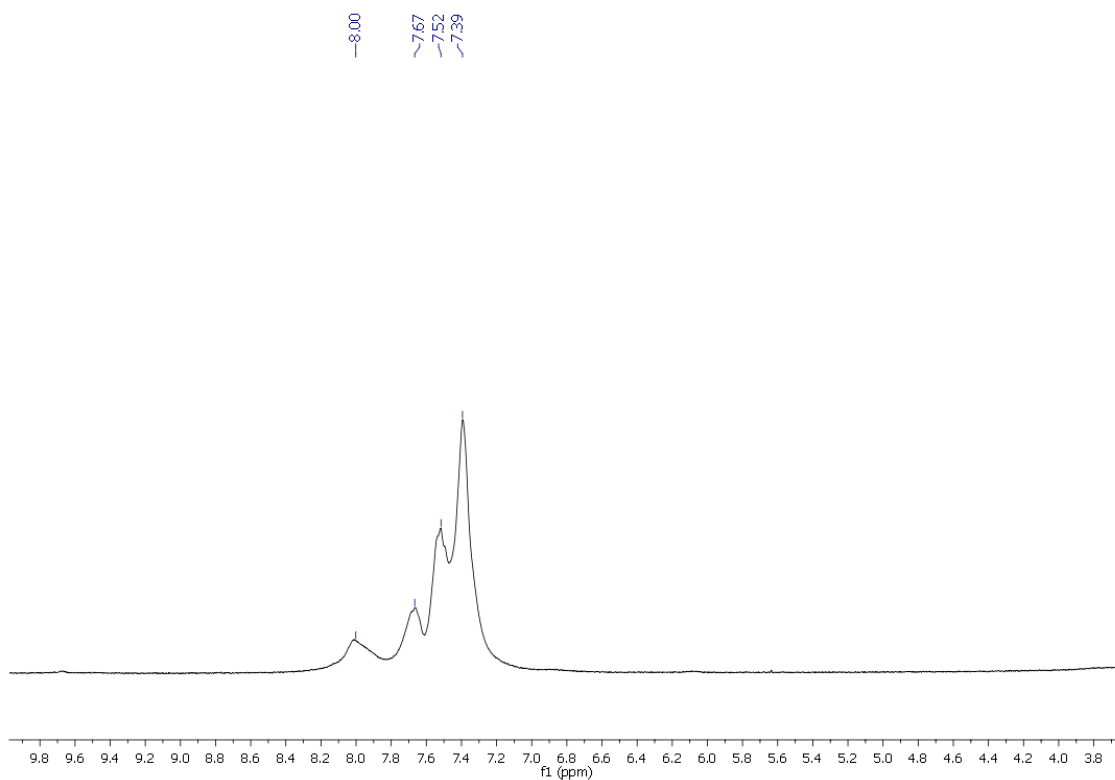
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{BCuF}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2$ (874.09) C 63.20, H 4.04, N 4.81. Obtenidos: C 63.57; H 3.87, N 4.99.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Cu}(\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}))(\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+ = 785$

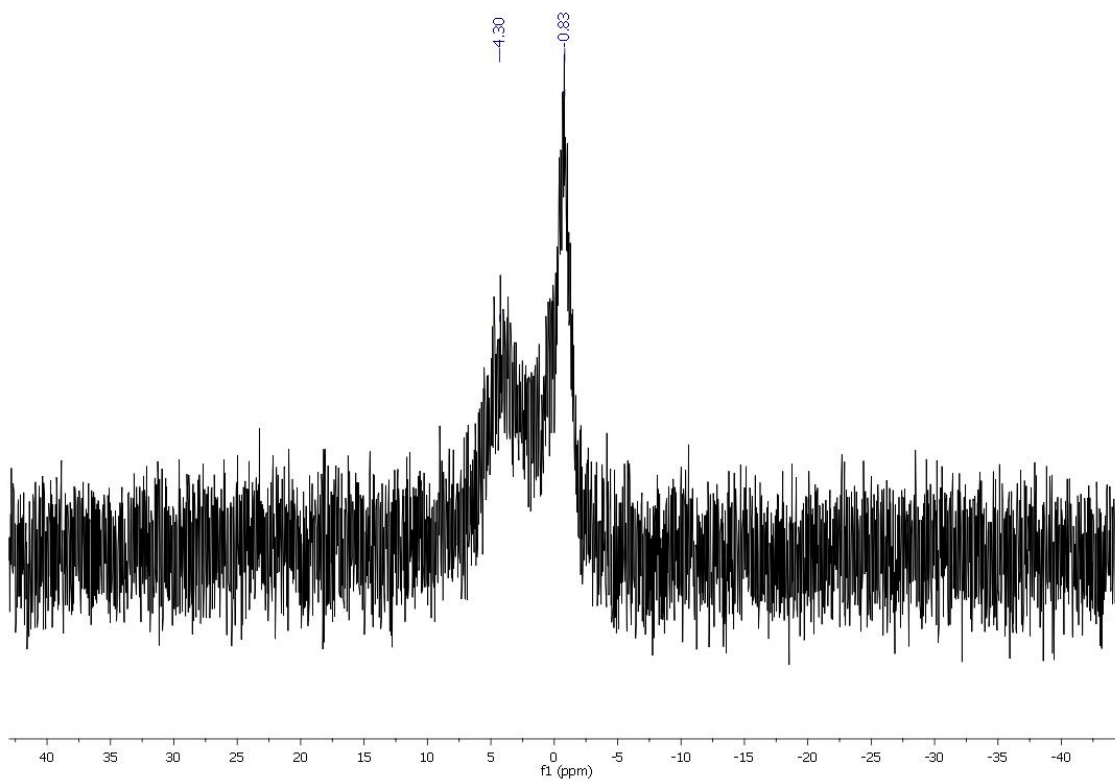
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{O})$ a 1724 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1596\text{--}1564\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1480 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}-\text{O})$ a 1249 cm^{-1} $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1045 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{C})$ a 699 cm^{-1}



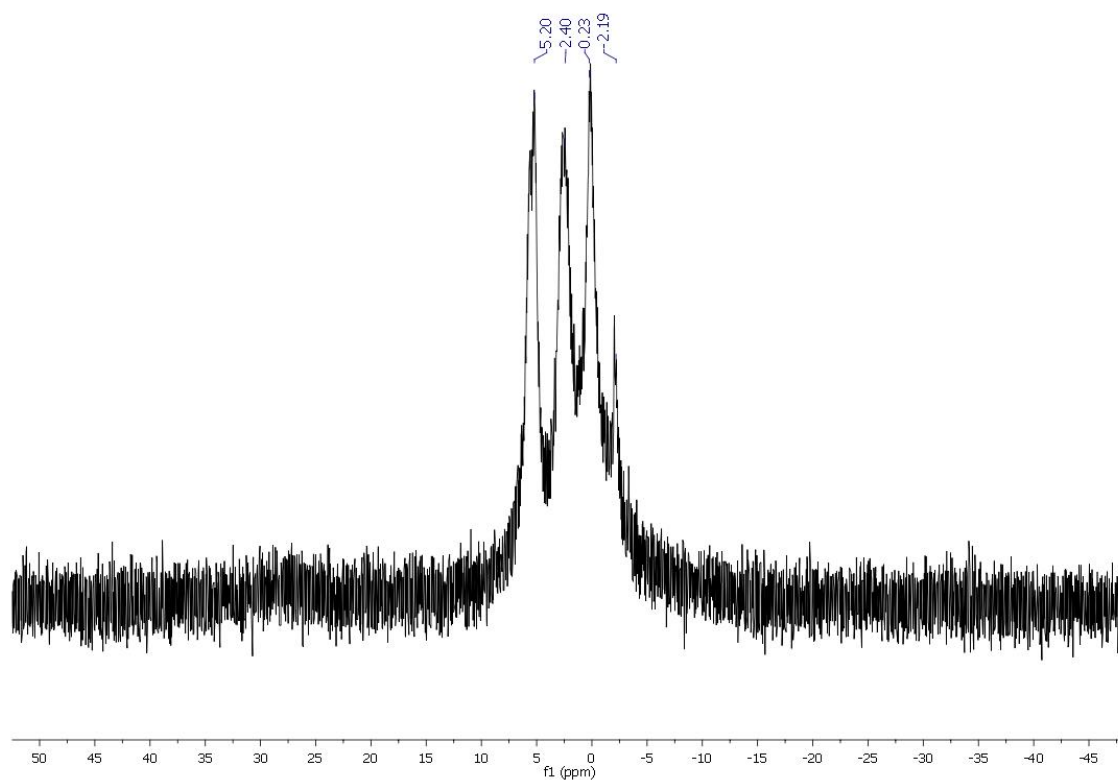
RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.00\text{--}7.39$ (terpy + Ph).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 4.30$ (m, 1P, PPh_2), 0.83 (m, 1P, $\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})$)



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm, 210 K): $\delta = 5.20\text{--}2.40$ (m, 1P, PPh_2), $0.23\text{--}(-2.19)$ (m, 1P, $\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})$).



3.38 Síntesis de $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (38)

Se prepara una disolución de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ (0.1000 g, 0.32mmol) en CH_3CN (20 ml) desoxigenado y bajo atmosfera inerte. Sobre esta se añade 1 equivalente de PMe_3 (32 μl 0.32 mmol) y $4'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ (0.1336 g 0.32 mmol) y tras 3 horas de reaccion se reduce el volumen al mínimo y se añade dietiléter para precipitar observándose la aparición de un sólido amarillo que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

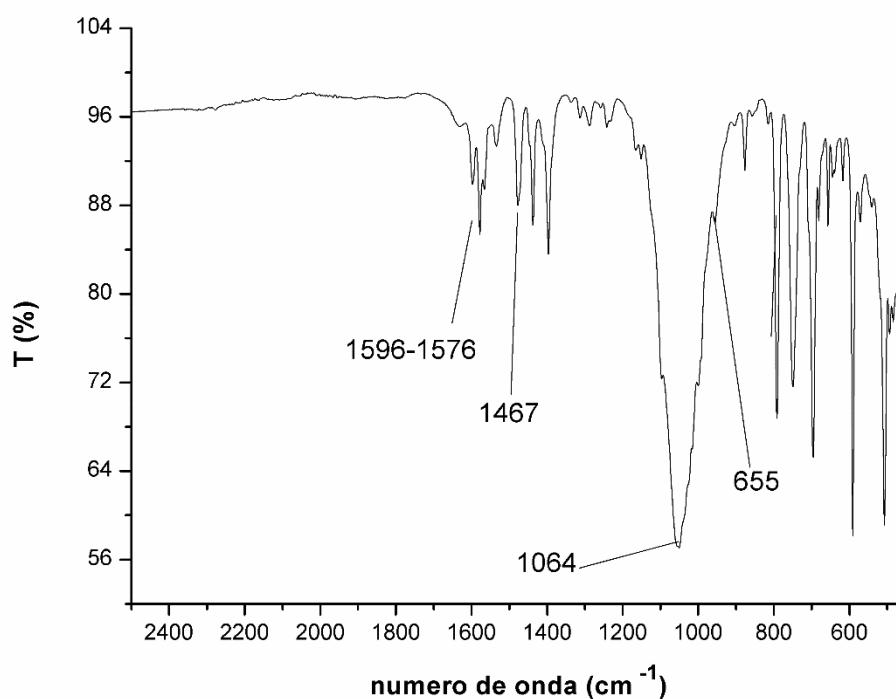
Rendimiento = 65 %

Datos espectroscópicos:

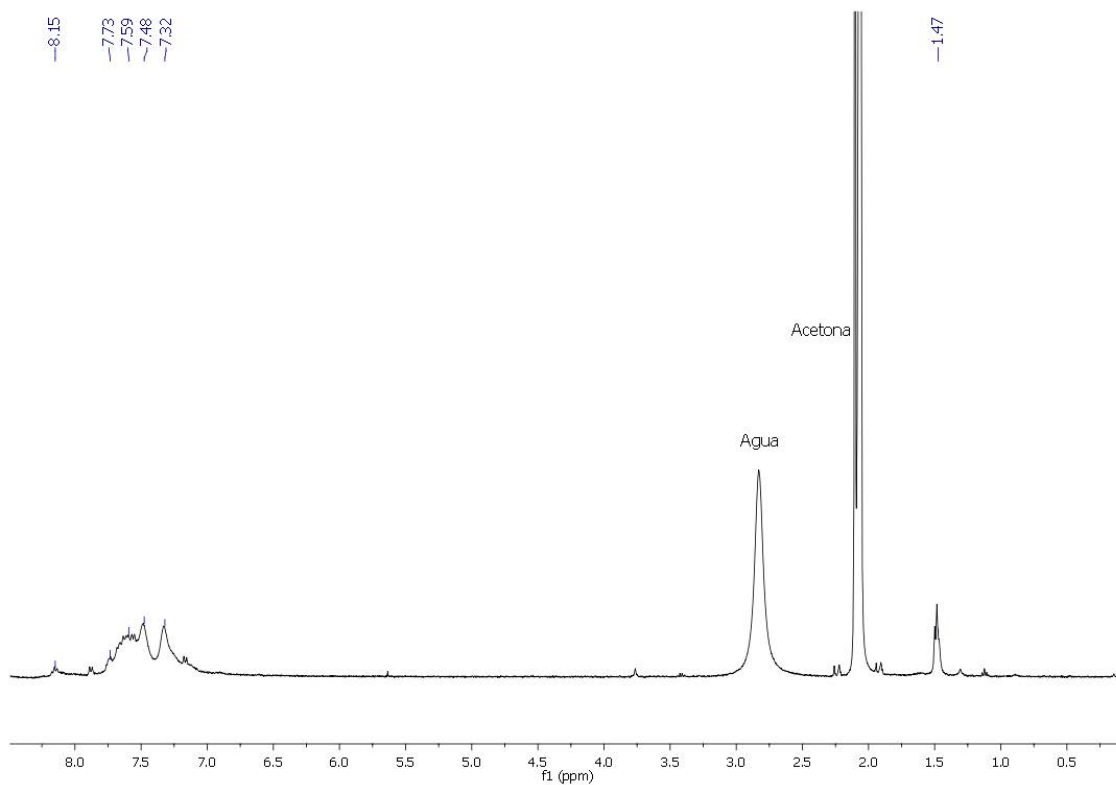
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BCuF}_4\text{N}_3\text{P}_2$ (643.87) C 55.96, H 4.54, N 6.53. Obtenidos: C 56.12; H 4.77, N 6.81.

Espectrometría de masas(sólido): (MALDI-TOF -) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, MALDI-TOF(+) $m/z: [\text{Cu}(\text{PMe}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+$ = 556.

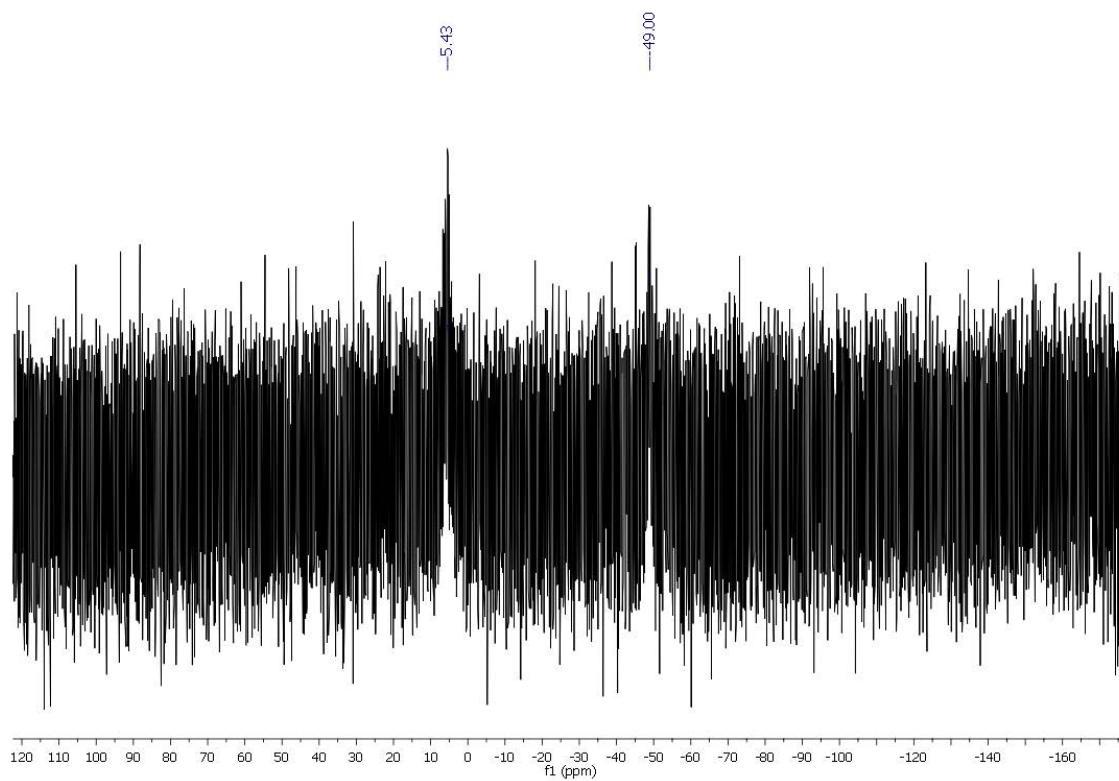
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a $1596\text{-}1576\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1467 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1064 cm^{-1} y $\nu(\text{P-CH}_3)$ 955 cm^{-1} .



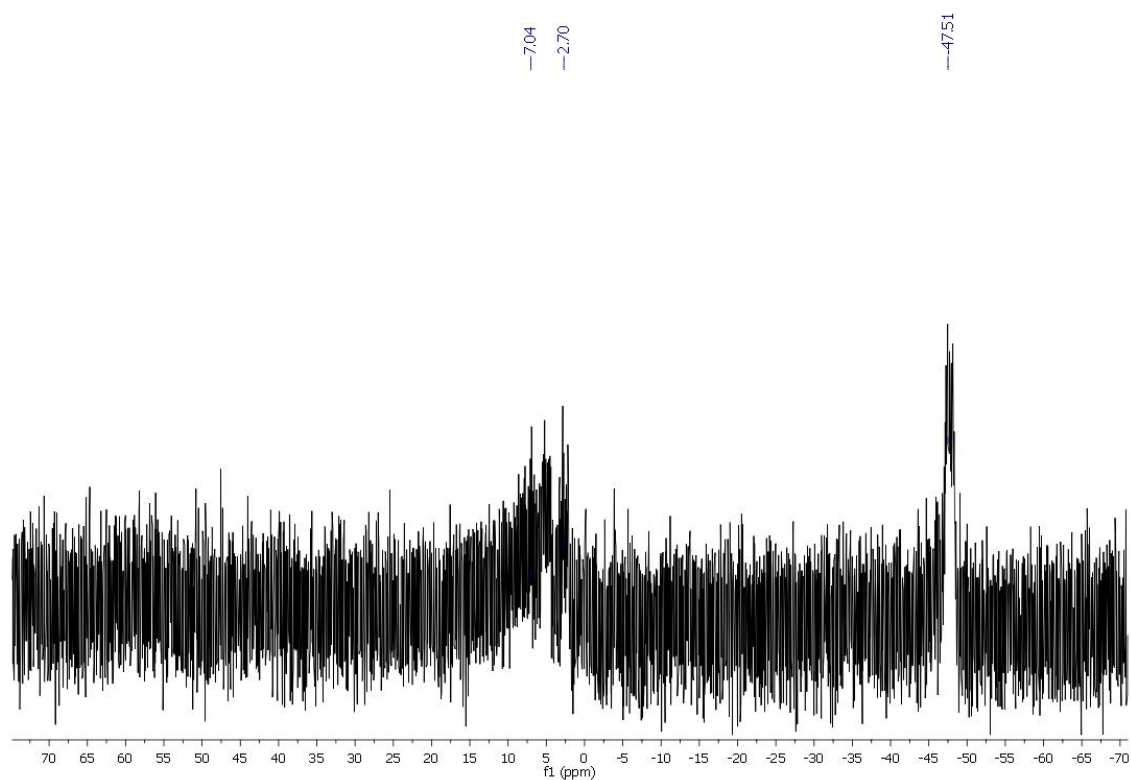
RMN ^1H , (d_6 - $(\text{CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.15$ – 7.32 (m, terpy + PPh_2), 1.47 (m, 9H , PMe_3).



RMN ^{31}P , (d_6 - $(\text{CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 5.43$ (m, 1P , PPh_2), -49.00 (m, 1P , PMe_3).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm, 210 K): $\delta = 7.04\text{--}2.70$ (m, 1P, PPh_2), -47.51 (m, 1P, PMe_3).



3.39 Síntesis de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (39)

Se prepara una disolución de ClAuPPh_3 (0.1592 g 0.32 mmol) en THF anhidro, bajo atmosfera inerte, dejando que se enfríe la disolución en un baño de hielo durante 30 min. A continuación, se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.0622 g 0,32 mmol) e inmediatamente aparece un precipitado blanco (AgCl). Seguidamente, se añade el ligando $4'\text{-PPh}_2\text{-terpiridina}$ (0.1336 g 0.32 mmol) y se deja reaccionando durante 2 horas. Transcurridas las 2 horas se filtra la disolución sobre diatomeas y carbón activo y se reduce el volumen del filtrado al mínimo. Finalmente, se añade dietiléter para precipitar obteniéndose un solido blanco que se filtra por succión.

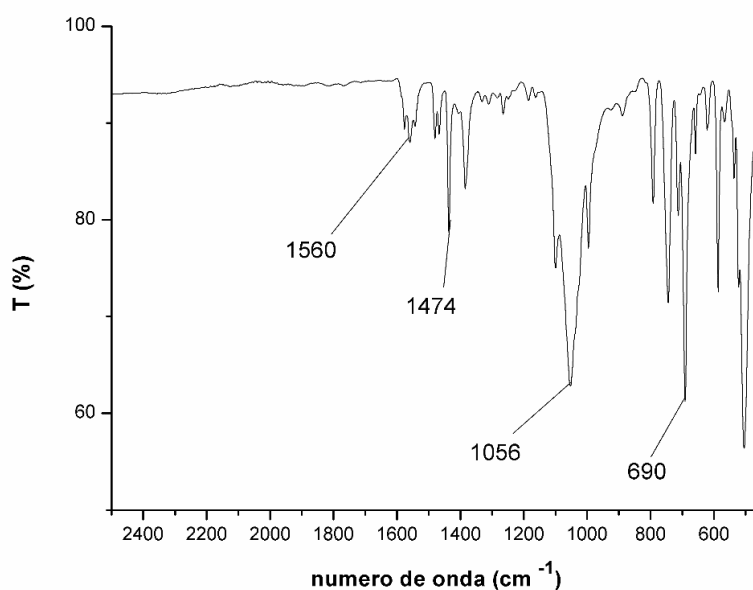
Rendimiento = 73 %

Datos espectroscópicos:

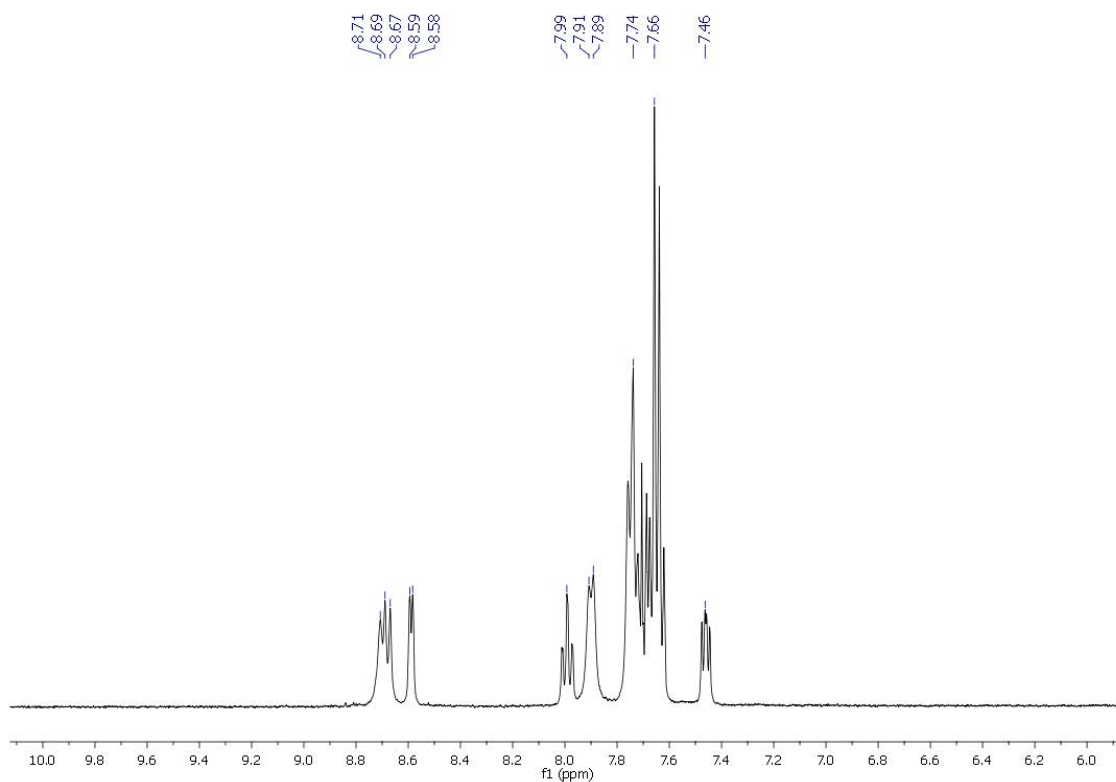
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{45}\text{H}_{35}\text{AuBF}_4\text{N}_3\text{P}_2$ (963.50) C 56.09, H 3.66, N 4.36. Obtenidos: C 56.34; H 3.81, N 4.09.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (-) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, ESI (+) masa exacta m/z : $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+$ calculada = 876.1966, encontrada = 876.1957.

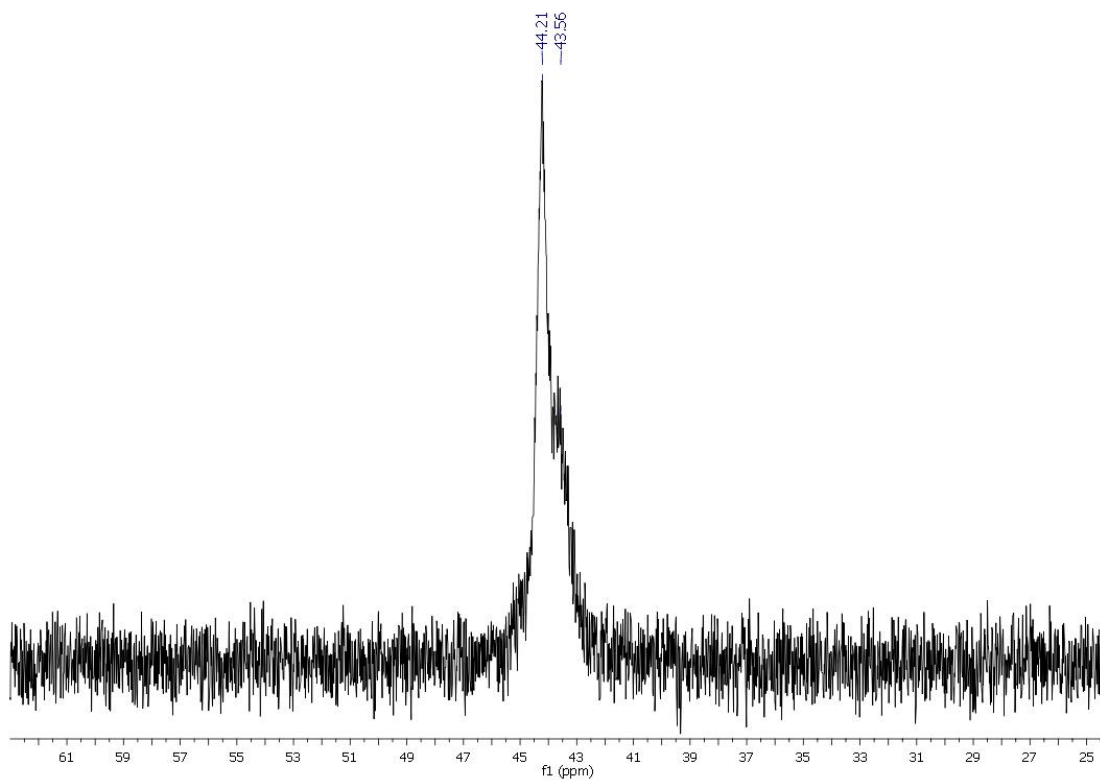
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ a 1560 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1474 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1056 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{C})$ 690 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.69$ (m, 4H, H4 +H5), $\delta = 8.59$ (m, 2H, H1), $\delta = 7.99$ (m, 2H, H3), $\delta = 7.91\text{--}7.64$ (m, 25H, Ph) $\delta = 7.46$ (m, 2H, H2).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 43.80$ (m, 2P, $\text{PPh}_2 + \text{PPh}_3$).



3.40 Síntesis de $[\text{Au}(\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}))(\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy})][\text{BF}_4]$ (40)

Se prepara una disolución de $\text{ClAuPPh}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})$ (0.1724 g 0.32 mmol) en THF anhidro, bajo atmosfera inerte, dejando que se enfríe la disolución en un baño de hielo durante 30 min. A continuación, se añade 1 equivalente de AgBF_4 (0.0622 g 0.32 mmol) al momento aparece un precipitado blanco (AgCl). Seguidamente, se añade el ligando $4'\text{-PPh}_2\text{-terpiridina}$ (0.1333 g 0.32 mmol) y se deja reaccionando durante 2 horas. Transcurridas las 2 horas se filtra la disolución sobre diatomeas y carbón activo y se reduce el volumen del filtrado al mínimo. Finalmente, se añade dietiléter para precipitar obteniéndose un sólido blanco que se filtra por succión.

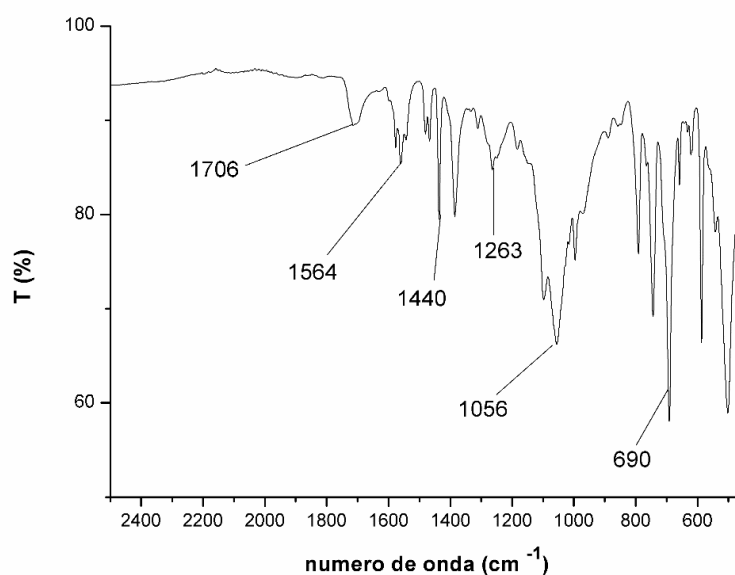
Rendimiento = 75 %

Datos espectroscópicos:

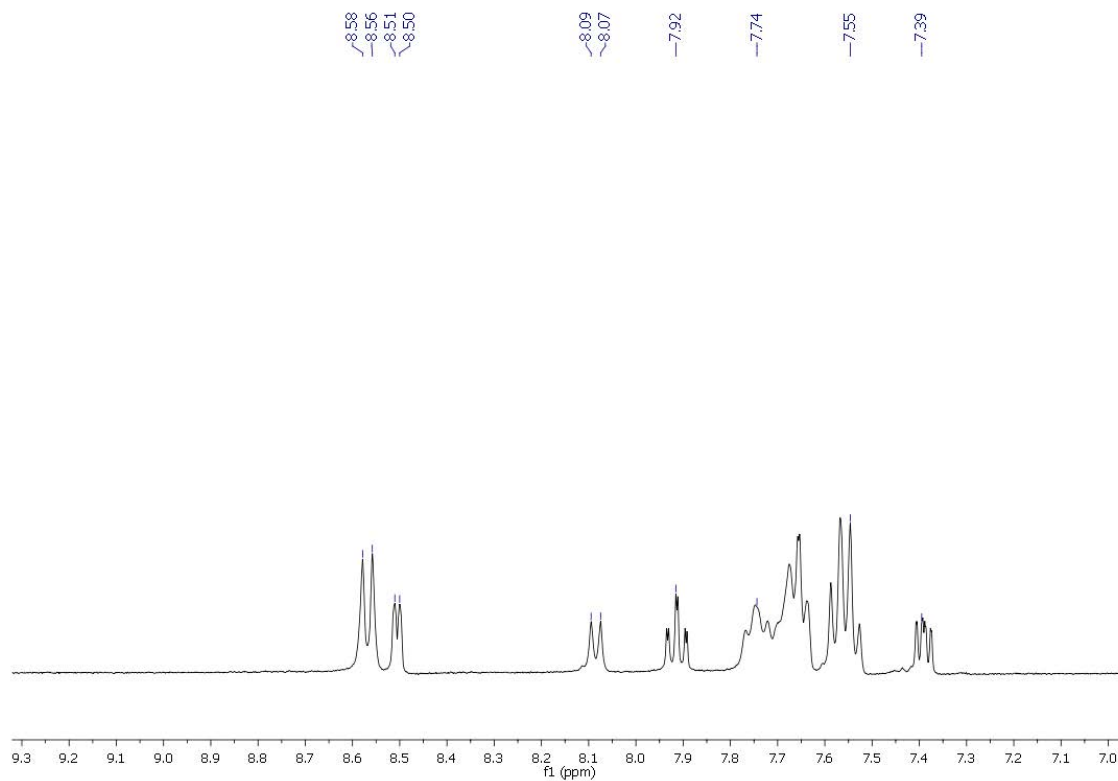
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{AuBF}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2$ (1007.50) C 54.84, H 3.50, N 4.17. Obtenidos: C 54.62; H 3.78, N 4.36.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (-) $m/z = [\text{BF}_4]^-$ 87, ESI (+) masa exacta m/z : $[\text{Au}(\text{Ph}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})(\text{4}'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]^+$ calculada = 920.1865, encontrada 920.1868

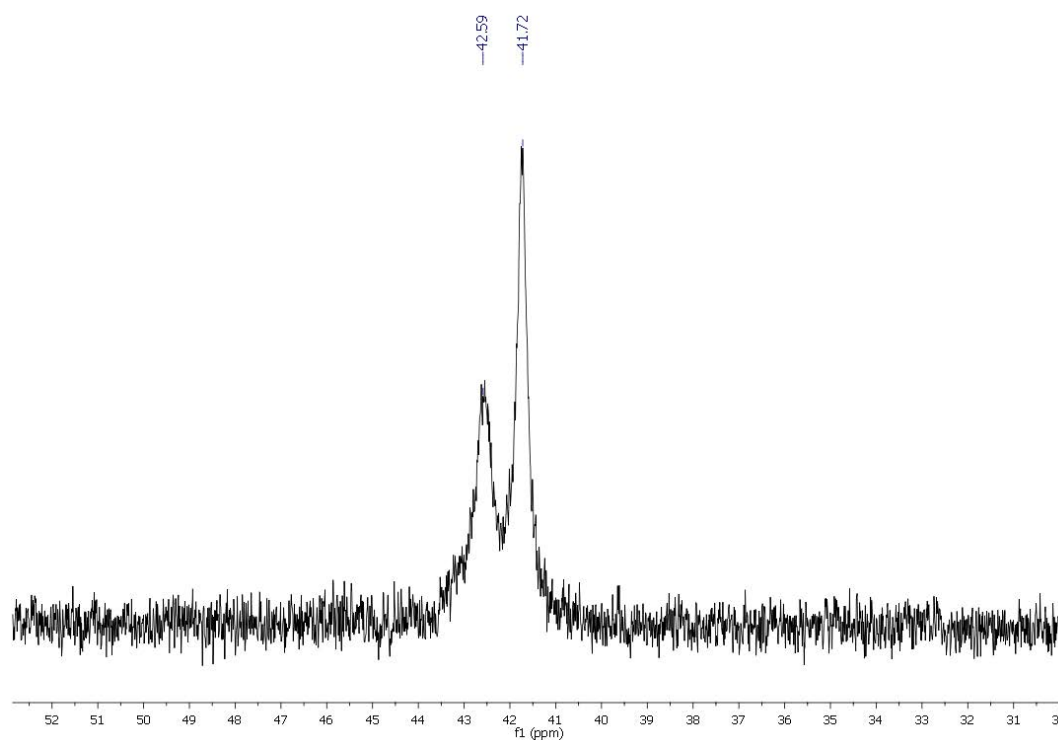
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{O})$ a 1706 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1564 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1440 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}-\text{O})$ a 1263 cm^{-1} $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H})$ a 1056 cm^{-1} y $\nu(\text{P}-\text{C})$ a 690 cm^{-1} .



RMN ^1H , (d_6 - $(\text{CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.57$ (m, 4H, H4 + H5), $\delta = 8.51$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.09$ (d, 2H, HA, $^3J_{\text{HA-HB}} = 8.23$ Hz), $\delta = 7.92$ (m, 2H, H3), $\delta = 7.74$ – 7.55 (m, 22H, Ph) $\delta = 7.39$ (m, 2H, H2).



RMN ^{31}P , (d_6 - $(\text{CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 42.59$ (m, 1P, PPh_2) 41.72 (m, 1P, $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$).



3.41 Síntesis de $[\text{AuCl}(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})]$ (41)

Se prepara una disolución de $\text{ClAu}(\text{THT})$ (0.1038 g 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se añade 1 equivalente del ligando $4'\text{-PPh}_2\text{-terpy}$ (0.1351 g 0.3 mmol). Tras 30 minutos de reacción se evapora el disolvente a mínimo volumen y se añade *n*-hexano como agente precipitante obteniéndose un sólido blanco que se filtra por succión.

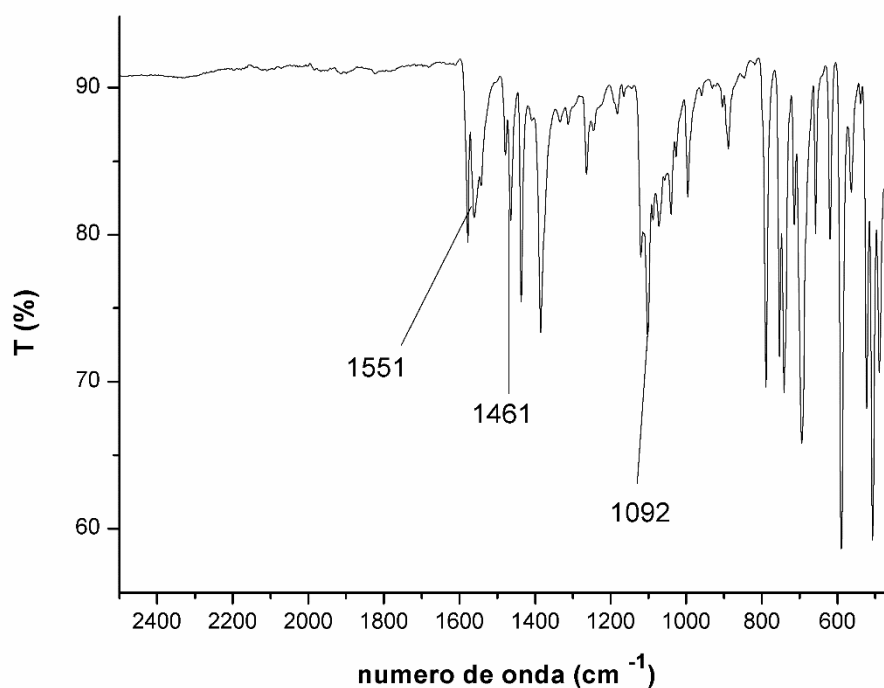
Rendimiento = 83 %

Datos espectroscópicos:

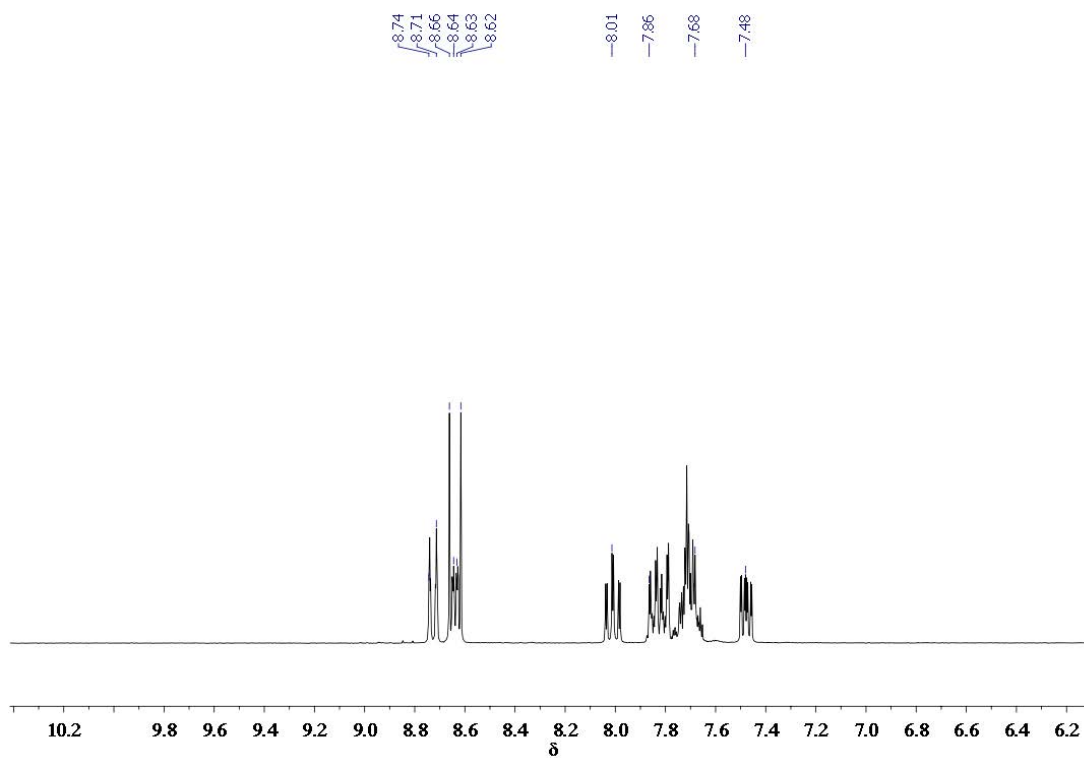
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{AuClN}_3\text{P}$ (649.86) C 49.90, H 3.10, N 6.47. Obtenidos: C 49.74; H 3.33, N 6.76.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z : $[(\text{AuCl})(4'\text{-PPh}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ calculada = 650.0822 encontrada = 650.0818.

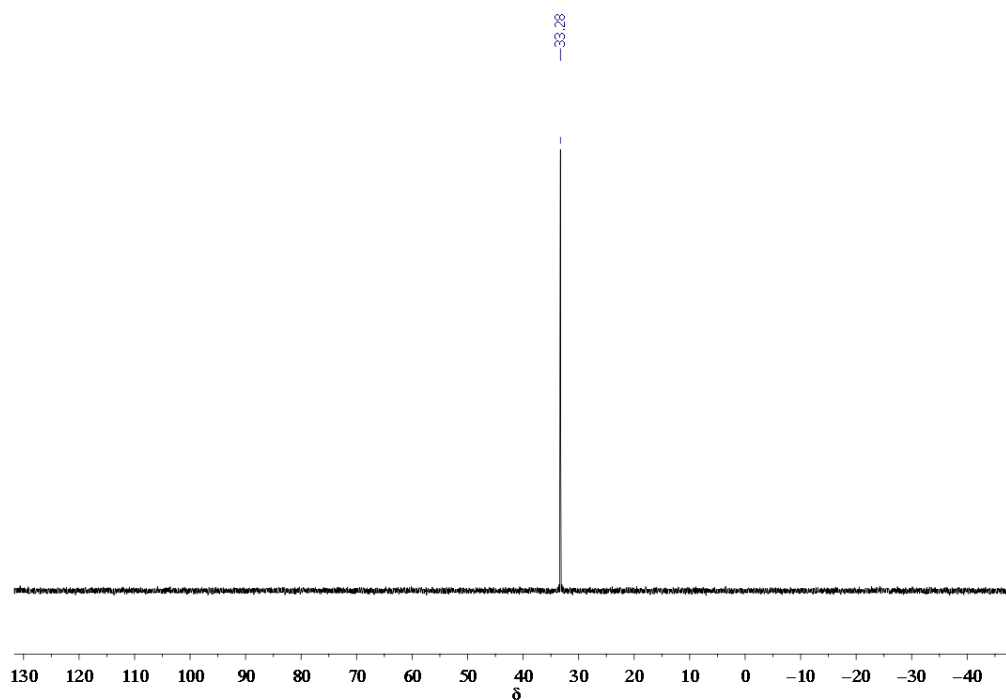
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1551 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1461 cm^{-1} , $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1092 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 8.74$ (m, 2H, H4), $\delta = 8.66$ (d, 2H, H5, $J_{\text{H-P}} = 13.20$ Hz), $\delta = 8.64$ (m, 2H, H1), $\delta = 8.01$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.64$ Hz, $^4J_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.73$ Hz), $\delta = 7.86\text{--}7.68$ (m, 10H, Ph), $\delta = 7.48$ (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 7.59$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 5.92$ Hz, $^4J_{\text{H}_2\text{-H}_4} = 1.20$ Hz).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_6\text{-(CH}_3)_2\text{O}$, ppm): $\delta = 33,28$ (s, 1P)



3.42 Síntesis de [Au(Ph≡)(4'-PPh₂-terpy)] (42)

Se prepara una disolución saturada de KOH en metanol (5 ml) y se añade 1 equivalente de fenilacetileno (34.4 µl 0.31 mmol) y 1 equivalente del complejo [AuCl(4'-PPh₂-terpy)] (41) (0.2000 g 0.31 mmol) inmediatamente se observa la aparición de un precipitado amarillo. Trans 24 horas de reacción se filtra y se lava el sólido amarillo con abundante agua.

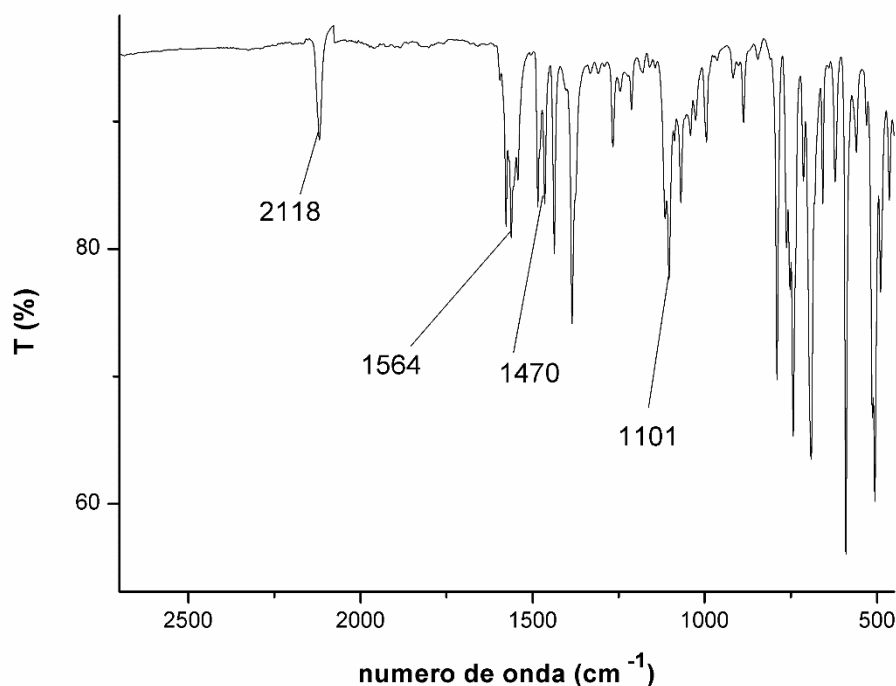
Rendimiento = 67 %

Datos espectroscópicos:

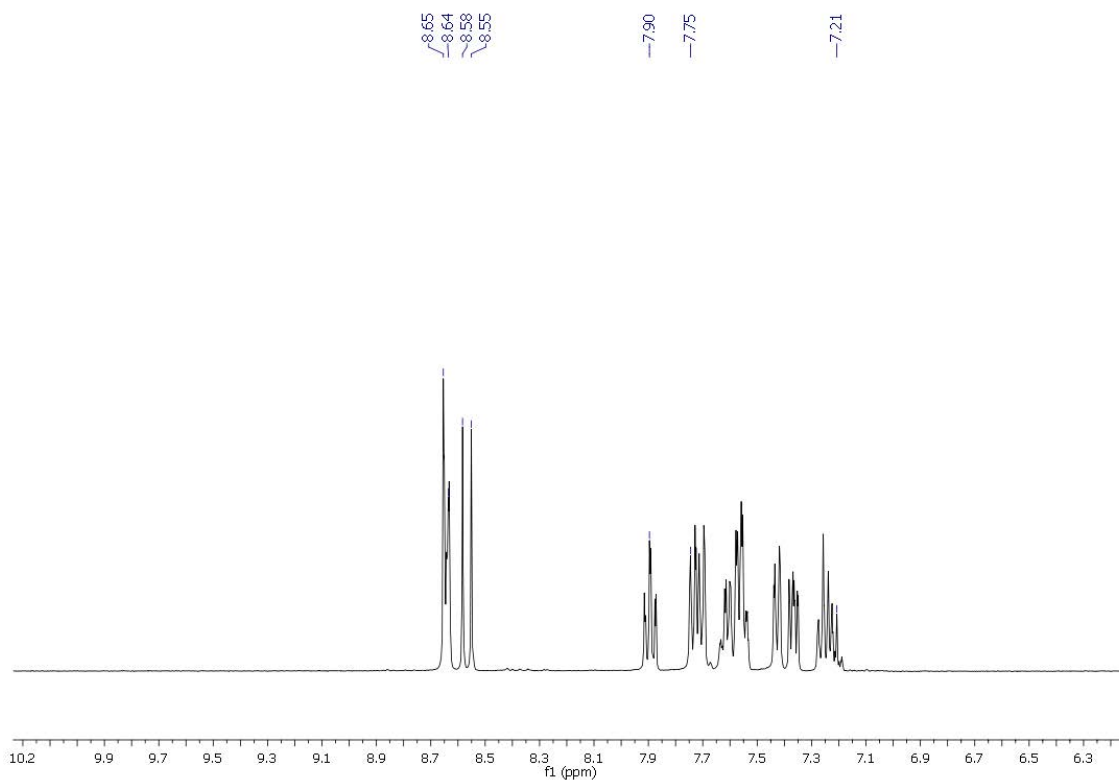
Análisis elemental: Calculados para C₃₅H₂₅AuN₃P (715.53) C 58.75, H 3.52, N 5.87. Obtenidos: C 58.99; H 3.23, N 6.76.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z: [Au(Ph≡)(4'-PPh₂-terpy)H]⁺ calculada = 716.1524, encontrada = 716.1516.

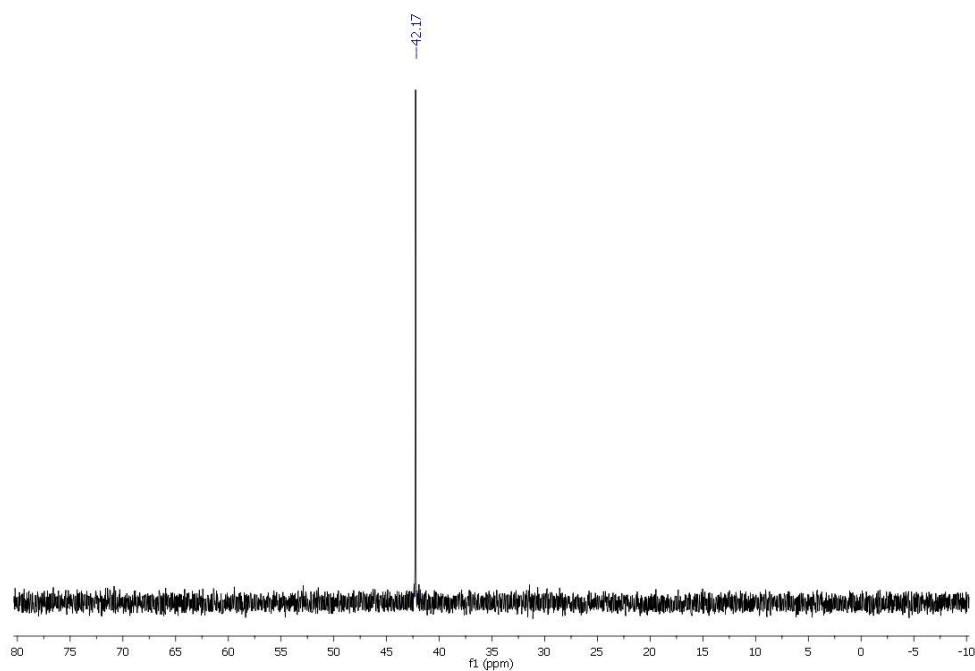
FT-IR(ATR): ν(C≡C) a 2118 cm⁻¹, ν(C=N) 1564 cm⁻¹; ν(C=C) a 1470 cm⁻¹, ν(C^{Ar}-H) a 1101 cm⁻¹.



RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.64$ (m, 4H, H4 + H1), $\delta = 8.58$ (d, 2H, H5, $J_{\text{H-P}} = 13.26$ Hz), $\delta = 7.90$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.53$ Hz, $^4J_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.77$ Hz), $\delta = 7.75\text{--}7.21$ (m, 17H, Ph + H2 + H_{Ar}).



RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 42.17$ (s, 1P)



3.43 Síntesis de $[\text{Au}(\text{Piri}\equiv)(4'\text{-PPH}_2\text{-terpy})]$ (43)

Sobre una disolución saturada de KOH en metanol (5 ml) se añade 1 equivalente de 2-etinilpiridina (46.46 μl 0.46 mmol) y 1 equivalente del complejo $[\text{AuCl}(4'\text{-PPH}_2\text{-terpy})]$ (41) (0.3000 g 0.46 mmol) inmediatamente se observa la aparición de un precipitado amarillo. Trans 24 horas de reacción se filtra y se lava el sólido amarillo con abundante agua.

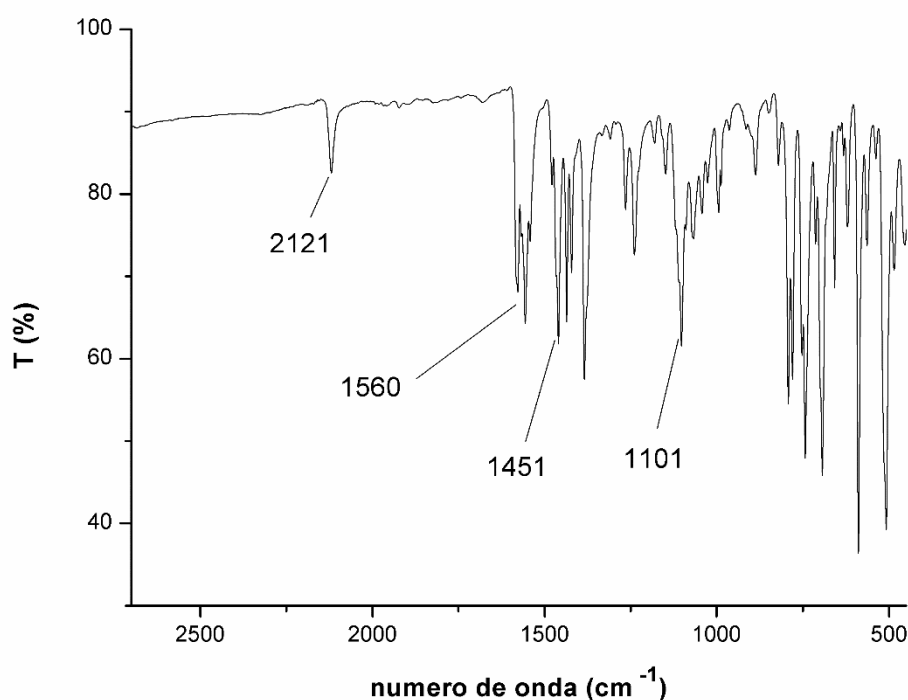
Rendimiento = 62 %

Datos espectroscópicos:

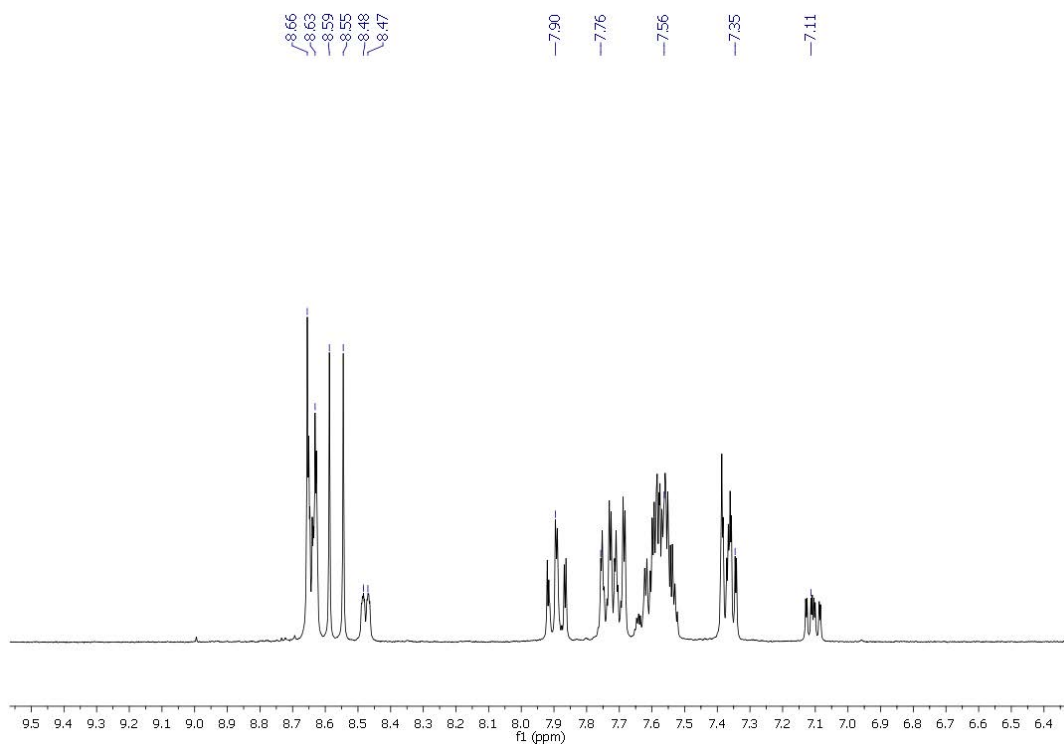
Análisis elemental: Calculados para $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{AuN}_4\text{P}$ (716.52) C 56.99, H 3.38, N 7.82. Obtenidos: C 56.74; H 3.47, N 7.99.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z: $[\text{Au}(\text{Piri}\equiv)(4'\text{-PPH}_2\text{-terpy})\text{H}]^+$ calculada = 717.1477, encontrada = 717.1460.

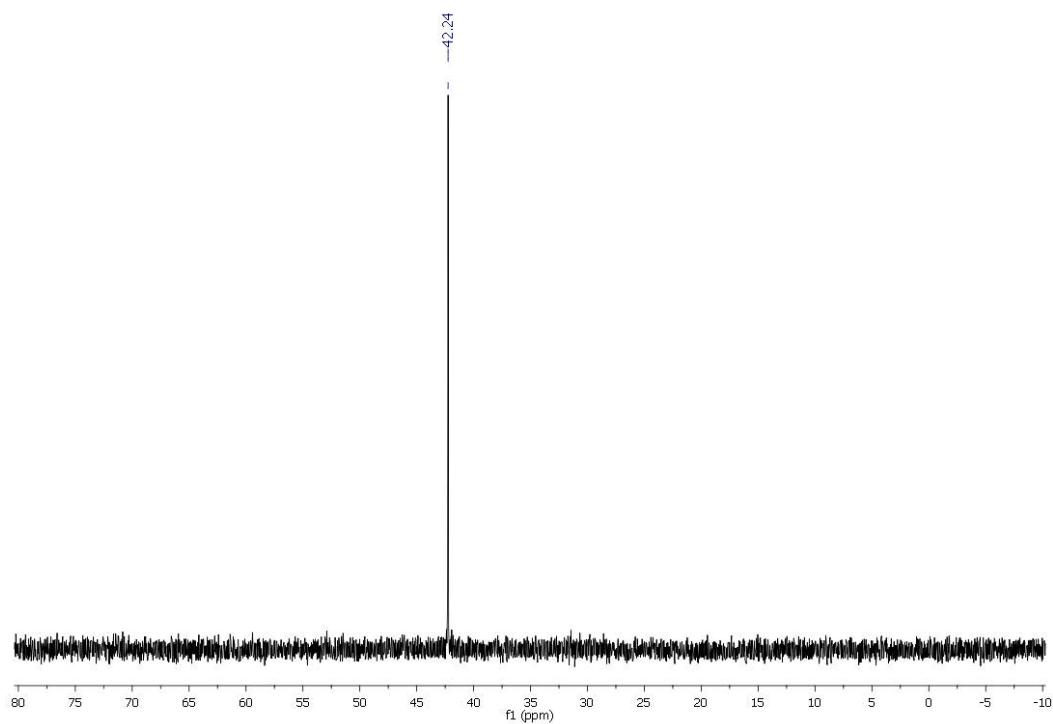
FT-IR(ATR): $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ a 2121 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1560 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$ a 1451 cm^{-1} , $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1101 cm^{-1} .



RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.66$ (m, 4H, H4 + H1), $\delta = 8.59$ (d, 2H, H5, $J_{\text{H-P}} = 13.44$ Hz), $\delta = 8.59$ (m, 1H, HA), $\delta = 7.90$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.57$ Hz, $^4J_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.74$ Hz), $\delta = 7.76\text{--}7.56$ (m, 17H, Ph + HD), $\delta = 7.35$ (m, 3H, H2 + HC), 7.71 (m, 1H, HB).



RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 42.24$ (s, 1P).



3.44 Síntesis de [Au(Ph-S-(CH₂)≡)(4'-PPh₂-terpy)] (44)

A una disolución saturada de KOH en metanol (5 ml) se añade 1 equivalente de sulfuro de fenil-propargil (63.31 μ l 0.46 mmol) y 1 equivalente del complejo [AuCl(4'-PPh₂-terpy)] (41) (0.3000 g 0.46 mmol) observándose la aparición de un precipitado amarillo. Trans 24 horas de reacción se filtra y se lava el sólido amarillo con abundante agua.

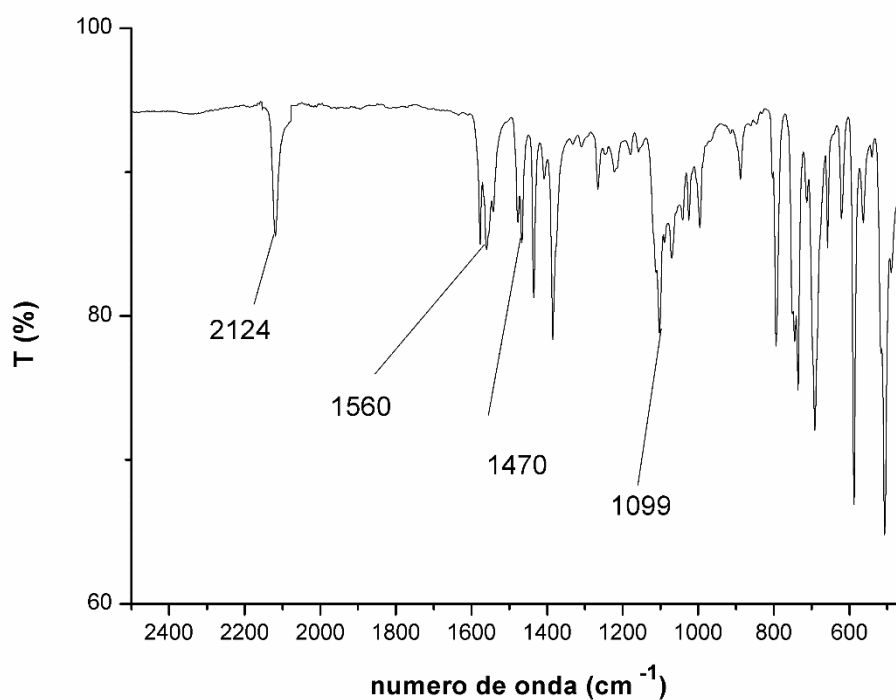
Rendimiento = 60 %

Datos espectroscópicos:

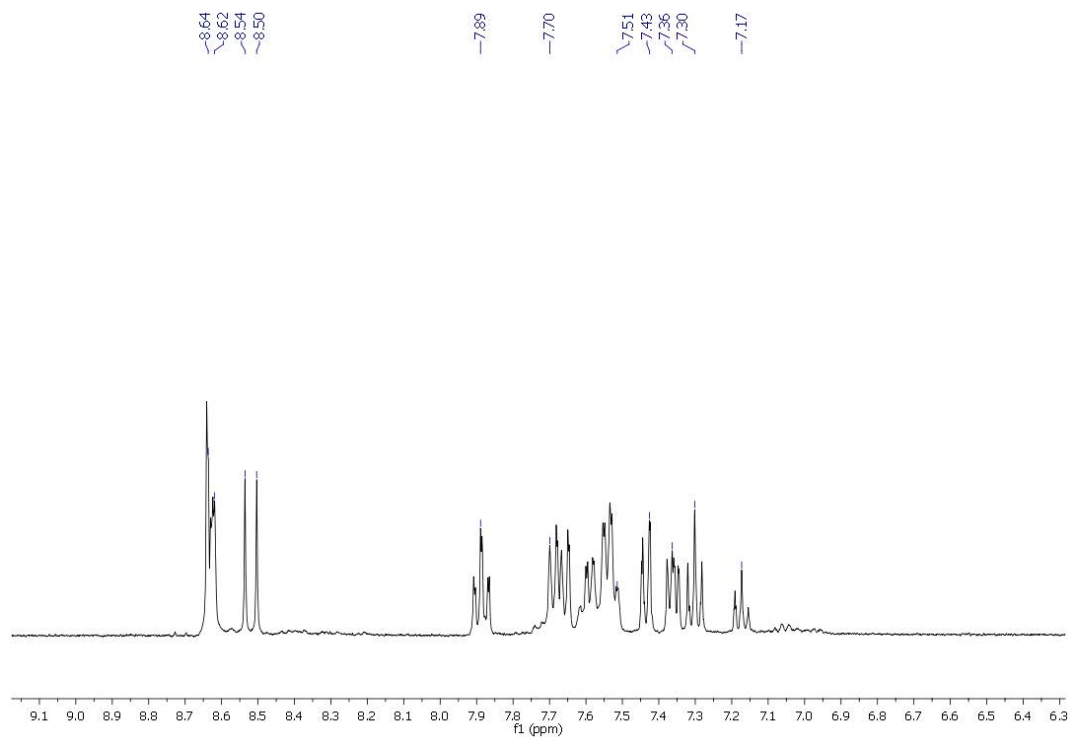
Análisis elemental: Calculados para C₃₆H₂₇AuN₃PS (761.62) C 56.77, H 3.57, N 5.52, S 4.21. Obtenidos: C 56.97; H 3.82, N 5.74, S 4.46.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z: [Au(Ph-S-(CH₂)≡)(4'-PPh₂-terpy)H]⁺ calculada = 762.1402, encontrada = 762.1405.

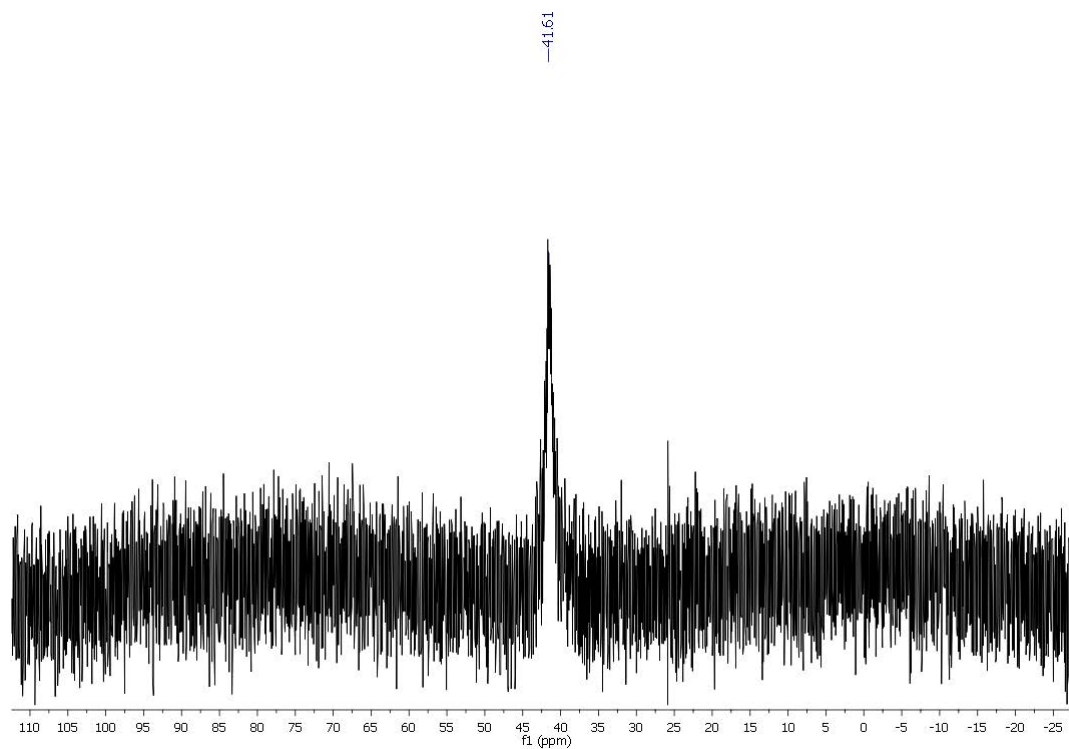
FT-IR(ATR): ν (C≡C) a 2124 cm⁻¹, ν (C=N) 1560 cm⁻¹; ν (C=C) a 1470 cm⁻¹, ν (C^{Ar}-H) a 1099 cm⁻¹.



RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 8.64$ (m, 4H, H4 + H1), $\delta = 8.54$ (d, 2H, H5, $J_{\text{H-P}} = 13.16$ Hz), $\delta = 7.89$ (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.49$ Hz, $^4J_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.74$ Hz), $\delta = 7.70\text{--}7.17$ (m, 17H, Ph + HB + H_{Ar}).



RMN ^1H , ($\text{d}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, ppm): $\delta = 41.61$ (s, 1P).



3.45 Síntesis de [Au(S-pyrim)(4'-PPh₂-terpy)] (45)

Sobre una disolución de acetilacetonato de talio (0.2768 g 0.91 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añade el ligando 2-mercaptopirimidina (0.0852 g 0.76 mmol) y el complejo [AuCl(4'-PPh₂-terpy)] (41) (0.4962 g 0.76 mmol), inmediatamente se observa la aparición de un precipitado blanco (TlCl). Transcurridas 12 horas de reacción se filtra la disolución sobre diatomeas y se evapora el disolvente del filtrado hasta a mínimo volumen la posterior adición de *n*-hexano conduce a la obtención de un solido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

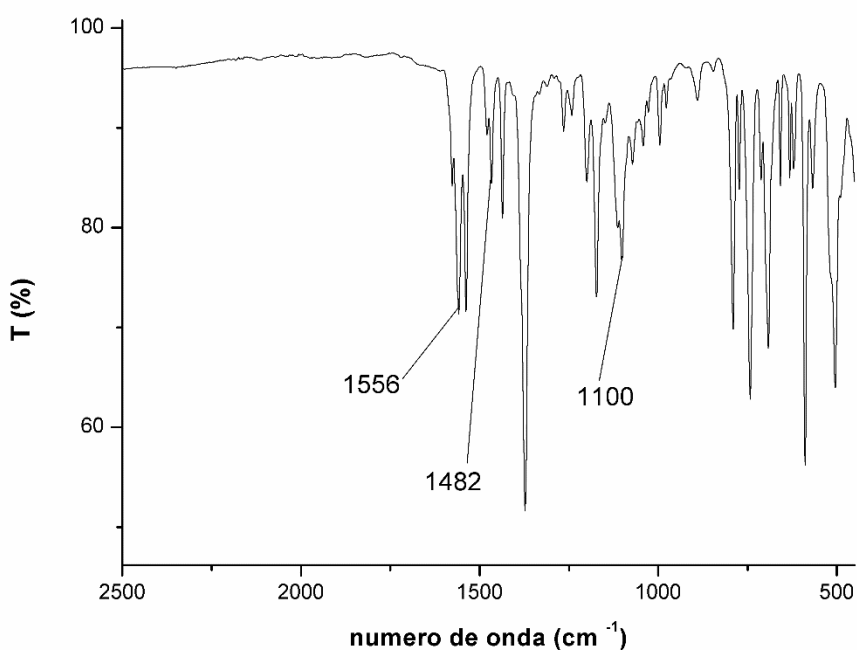
Rendimiento = 73 %

Datos espectroscópicos:

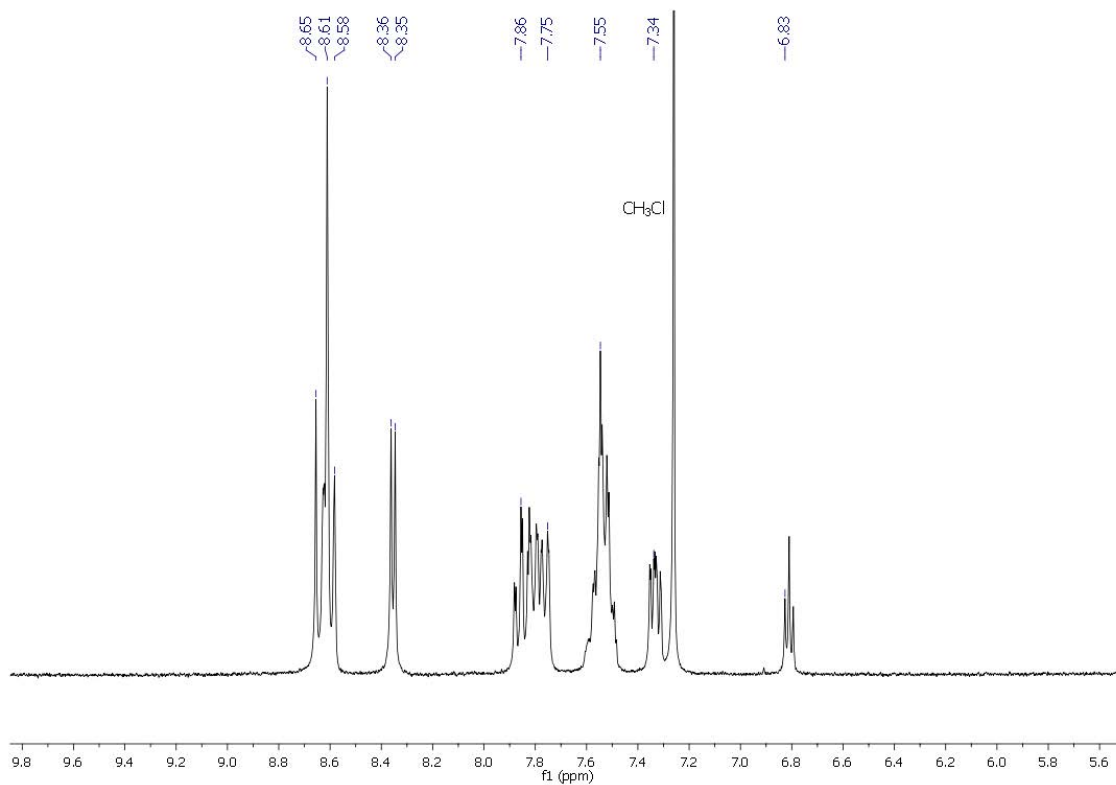
Análisis elemental: Calculados para C₃₁H₂₃AuN₃PS (725.55) C 51.32, H 3.19, N 9.65, S 4.42. Obtenidos: C 51.56; H 3.34, N 9.41, S 4.21.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z: [Au(S-pyrim)(4'-PPh₂-terpy)H]⁺ calculada = 726.1150 encontrada = 726.1171

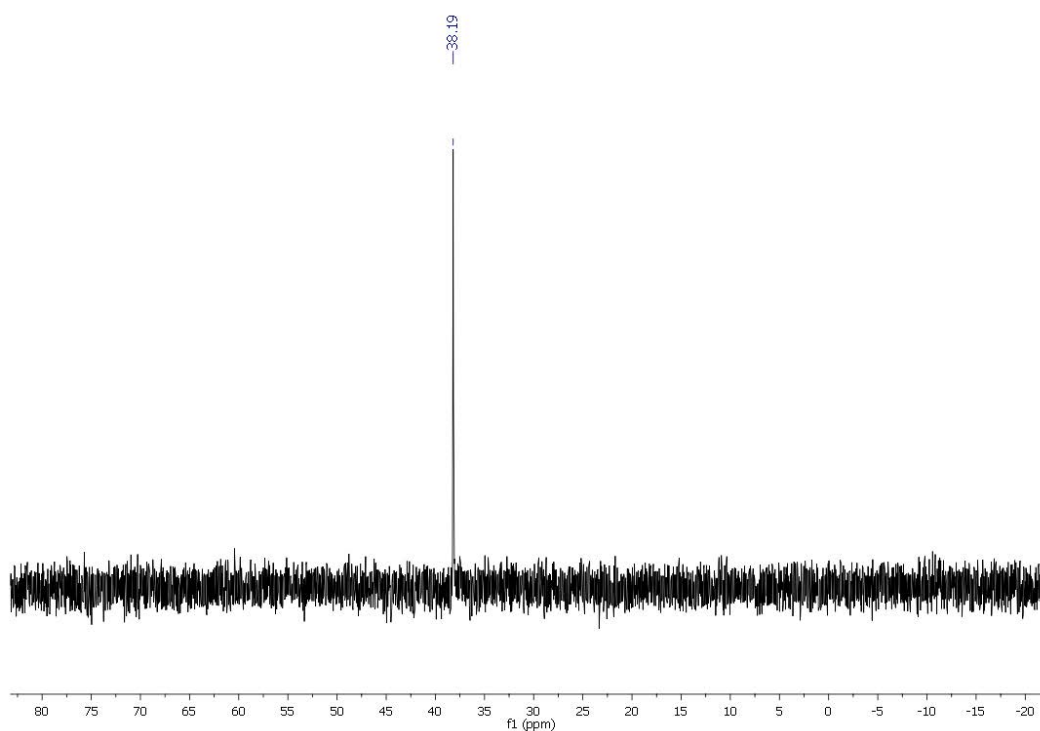
FT-IR(ATR): ν(C=N) a 1556 cm⁻¹; ν(C=C) a 1482 cm⁻¹; ν(C^{Ar}-H) a 1100 cm⁻¹.



RMN ^1H , ($\text{d}_3\text{-CHCl}_3$, ppm): $\delta = 8.65$ (m, 6H, H4 + H1 + H5), $\delta = 8.36$ (d, 2H, HA, $^3J_{\text{HA-HB}} = 4.84$ Hz), $\delta = 7.86\text{--}7.55$ (m, 12H, H3 + Ph), 7.34 (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 7.30$, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 4.75$ Hz, $^4J_{\text{H}_2\text{-H}_4} = 0.96$ Hz), $\delta = 6.83$ (t, 1H, HB, $^3J_{\text{HB-HA}, \text{HB-HA}'} = 4.88$ Hz).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_3\text{-CHCl}_3$, ppm): $\delta = 38.19$ (s, 1P).



3.46 Síntesis de [Au(6-CH₃-2-S-Ura)(4'-PPh₂-terpy)] (46)

Se añaden el ligando 6-metil-tiouracilo (0.0370 g 0.26 mmol) y el complejo [AuCl(4'-PPh₂-terpy)] (41) (0.1730 g 0.26 mmol), sobre una disolución de acetilacetato de talio (0.0969 g, 0.32 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) inmediatamente se observa la aparición de un precipitado blanco (TlCl). Tras 12 horas en agitación se filtra la disolución sobre diatomeas y se evapora el disolvente del filtrado hasta a mínimo volumen la posterior adición de *n*-hexano conduce a la obtención de un sólido blanco que se separa de la mezcla de reacción por filtración.

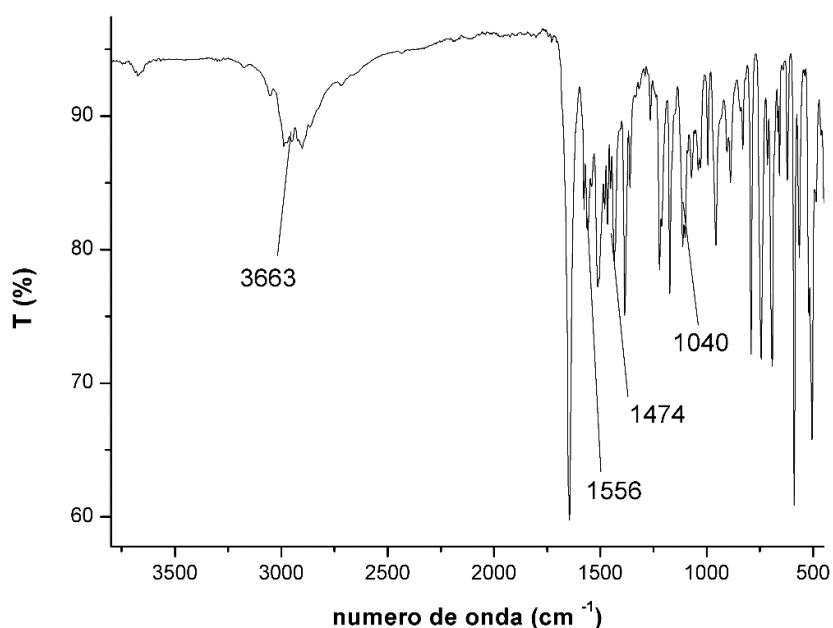
Rendimiento = 75 %

Datos espectroscópicos:

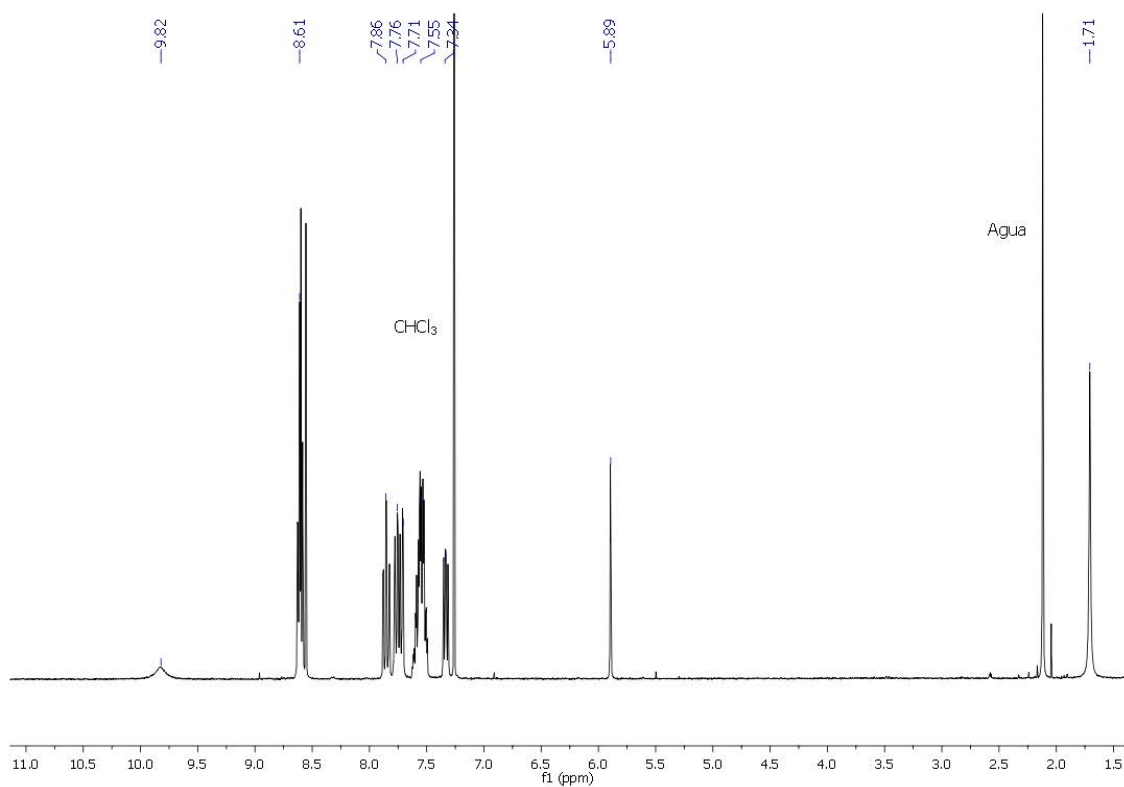
Análisis elemental: Calculados para C₃₂H₂₅AuN₅OPS (755.58) C 50.87, H 3.33, N 9.27, S 4.24. Obtenidos: C 50.99; H 3.06, N 9.46, S 4.41.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z: [Au(6-CH₃-2-S-Ura)(4'-PPh₂-terpy)H]⁺ calculada = 756.1256 encontrada = 756.1269.

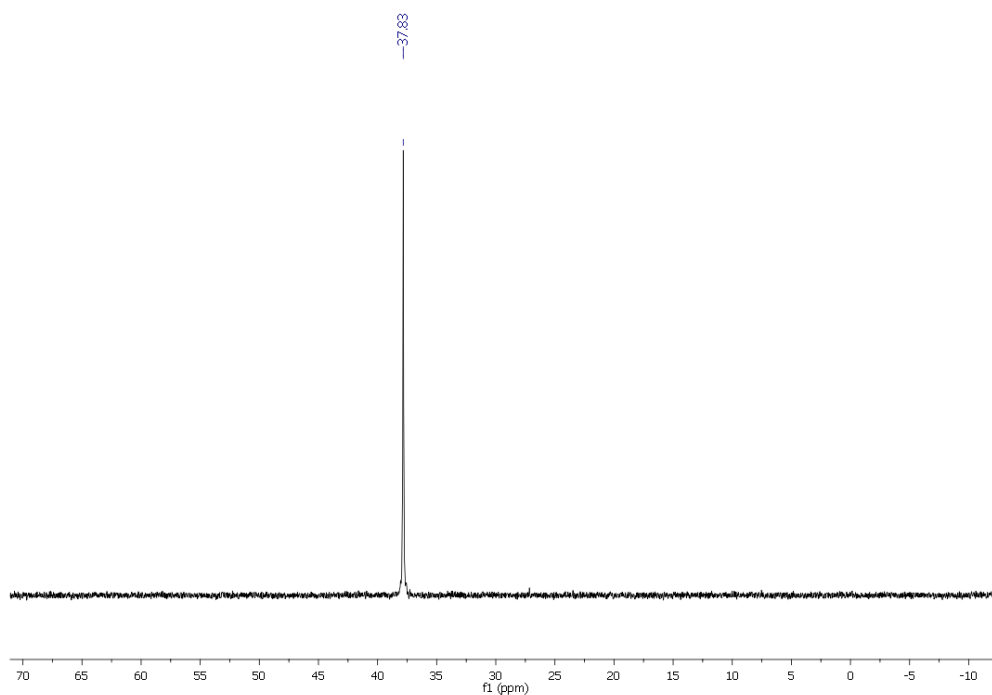
FT-IR(ATR):) $\nu(\text{Ar-O-H})$ 3663 cm⁻¹; $\nu(\text{C=N})$ a 1576 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C})$ a 1474 cm⁻¹; $\nu(\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H})$ a 1040 cm⁻¹.



RMN ^1H , ($\text{d}_1\text{-(CHCl}_3\text{, ppm)}$): $\delta = 9.82$ (s, 1H, OH) $\delta = 8.61$ (m, 6H, H4 + H1 + H5), $\delta = 7.86$ (ddd, 2H, H3, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} \sim ^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.53$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1.90$ Hz), 7.76–7.55 (m, 10H, Ph), 7.34 (ddd, 2H, H2, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 7.61$ $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 5.03$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_4} = 1.32$ Hz), $\delta = 5.89$ (s, 1H, HA).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_3\text{-(CHCl}_3\text{, ppm)}$): $\delta = 37.83$ (s, 1P).



3.47 Síntesis de [Au(2-S-Cyt)(4'-PPh₂-terpy)] (47)

A una disolución de acetilacetato de talio (0.0969 g 0.32 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añade el ligando 2-tiocitosina (0.0331 g 0.26 mmol) y 1 equivalente del complejo [AuCl(4'-PPh₂-terpy)] (41) (0.1730 g 0.26 mmol), al momento se observa la aparición de un precipitado blanco (TlCl). Tras 12 horas de reacción se filtra la disolución sobre diatomeas y se evapora el disolvente del filtrado hasta a mínimo volumen con la posterior adición de *n*-hexano que conduce a la obtención de un sólido blanco que se filtra por succión.

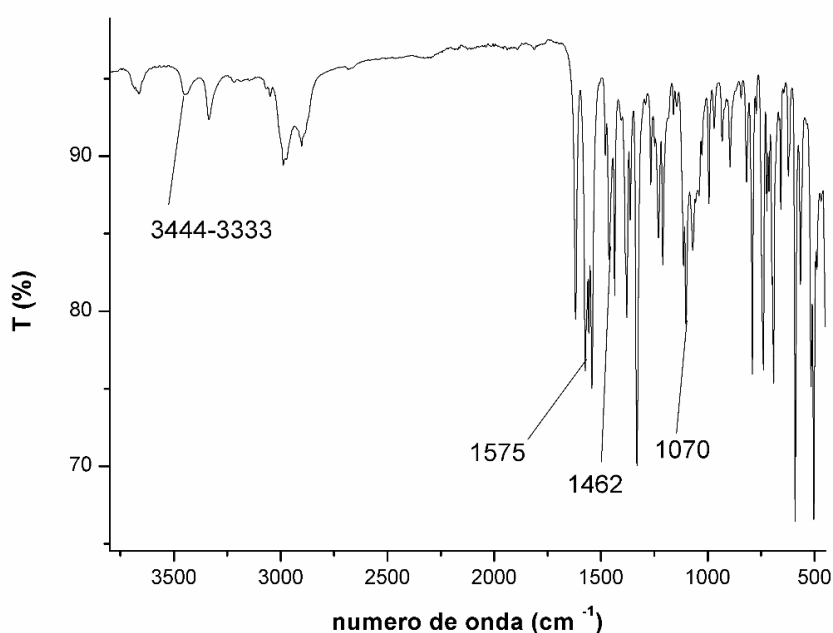
Rendimiento = 72 %

Datos espectroscópicos:

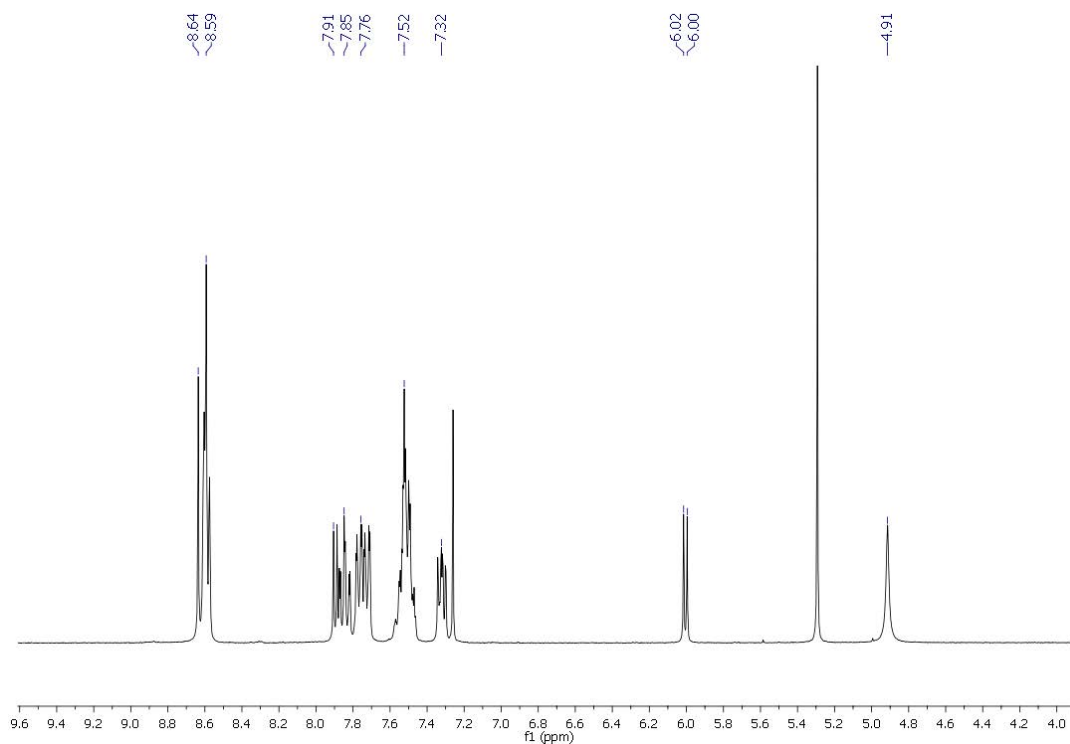
Análisis elemental: Calculados para C₃₁H₂₄AuN₆PS (740.57) C 50.28, H 3.26, N 11.35, S 4.33. Obtenidos: C 50.47; H 3.01, N 11.51, S 4.46.

Espectrometría de masas(sólido): ESI (+) masa exacta m/z: [Au(2-S-Cyt)(4'-PPh₂-terpy)H]⁺ calculada = 741.1259, encontrada = 741.1257

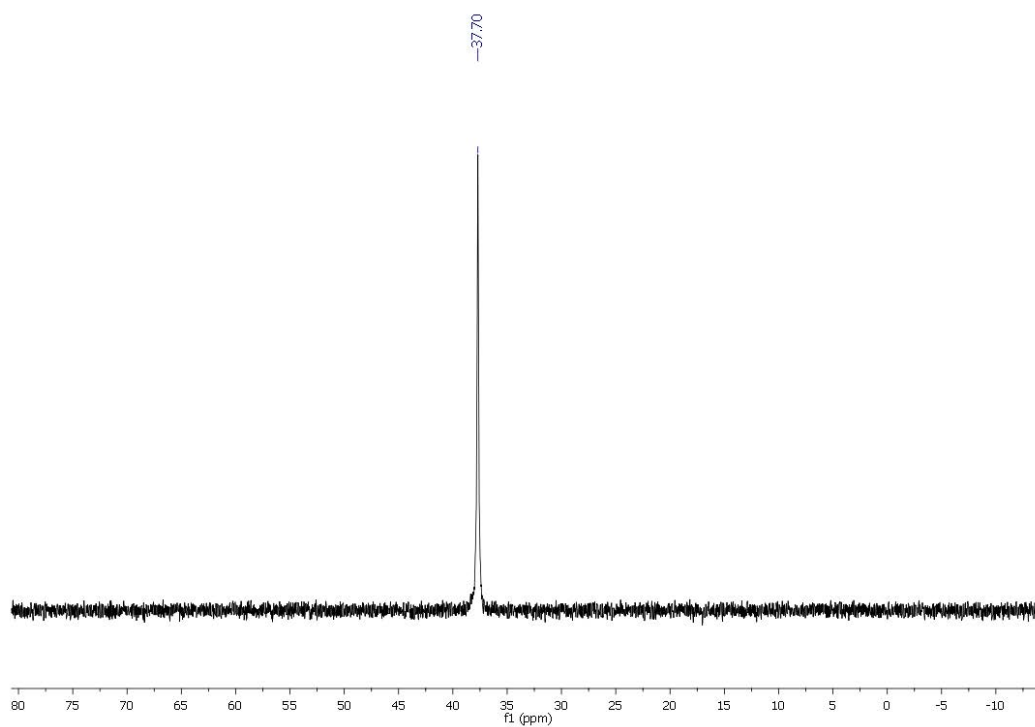
FT-IR(ATR): ν(NH₂) a 3443–3333 cm⁻¹; ν(C=N) a 1575 cm⁻¹; ν(C=C) a 1462 cm⁻¹; ν(C^{Ar}-H) a 1070 cm⁻¹.



RMN ^1H , ($\text{d}_1\text{-(CHCl}_3\text{)}$, ppm): $\delta = 8.64$ (m, 6H, H4 + H1 + H5), $\delta = 7.91$ (d, 1H, HB, $^3J_{\text{HB-HA}} = 5.85$ Hz), 7.85 (ddd, 2H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} \sim ^3J_{\text{H3-H4}} = 7.57$ Hz, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1.76$ Hz), 7.76–7.52 (m, 10H, Ph), 7.52 (ddd, 2H, H2, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7.71$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5.12$ Hz, $^4J_{\text{H2-H4}} = 1.52$ Hz), $\delta = 6.02$ (d, 1H, HA, $^3J_{\text{HA-HB}} = 5.62$ Hz), $\delta = 4.91$ (s, 2H, NH_2).



RMN ^{31}P , ($\text{d}_1\text{-(CHCl}_3\text{)}$, ppm): $\delta = 37.70$ (s, 1P).



4. Estudio del tamaño molecular en disolución mediante ^1H RMN PSGE

La dependencia de la intensidad de resonancia I con la amplitud del gradiente G viene determinada por la siguiente expresión:

$$I = I_0 \exp\left(-D_t(2\pi\gamma\delta G)^2\left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)10^4\right)$$

Donde I es la intensidad de resonancia del eco de espín observado, I_0 es la intensidad del eco de espín en ausencia de gradiente, D_t es el coeficiente de difusión, γ es la constante giromagnética, δ es la duración del gradiente, G es la amplitud del campo y Δ es el intervalo de tiempo transcurrido entre dos gradientes de campo magnético consecutivos o tiempo de difusión.

Para analizar el decaimiento de la intensidad de las señales y conocer el valor del coeficiente de difusión D_t es necesario elegir una señal característica del soluto cuyo desplazamiento químico no coincida con el de otras señales y se pueda integrar con facilidad.

La expresión anterior puede describirse de la siguiente forma:

$$\ln \frac{I}{I_0} = -(2\pi\gamma\delta)^2 D_t \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) G^2 10^4$$

De forma que a partir de la representación gráfica de $\ln(I/I_0)$ frente a $(2\pi\gamma\delta)^2(\Delta - \delta/3)10^4 G^2$ se obtiene una recta, de cuya pendiente puede obtenerse el valor de D_t de la muestra, este valor representa la facilidad con que cada soluto se mueve en un determinado disolvente.

Una vez conocido el valor del coeficiente de difusión (D_t) es posible calcular el radio hidrodinámico (r_H) a través de la ecuación de Stokes–Einstein.

$$D_t = \frac{kT}{6r_H\eta\pi}$$

Donde k es la constante de Boltzman, T la temperatura, η la viscosidad de la muestra, r_H el radio hidrodinámico.

La ecuación de Stokes–Einstein fue formulada asumiendo una partícula esférica de dimensiones coloidales (mucho mayores a las del disolvente) que se mueve con velocidad uniforme en el seno de un fluido continuo. Es por ello que para moléculas cuyo tamaño no es mucho mayor a las moléculas de disolvente ha de introducirse en la ecuación de Stokes-Einstein el factor numérico c , que depende de la relación entre el radio hidrodinámico del disolvente r_{solv} y el radio hidrodinámico del soluto r_H .

$$c = \frac{6}{1 + 0.695 \left(\frac{r_{\text{solv}}}{r_H} \right)^{2.234}}$$

Teniendo en cuenta este valor la ecuación de Stokes–Einstein queda:

$$D_t = \frac{kT}{cr_H\eta\pi}$$

El problema que supone conocer de forma exacta la temperatura o la viscosidad de la disolución puede solucionarse utilizando un estándar interno que puede ser el propio disolvente o TMS (trimetilsilano). En este caso, se emplea la señal del disolvente no deuterado que posee el propio disolvente deuterado empleado; esta señal aparece en una región del espectro de RMN en la que no aparecen señales correspondientes al soluto. Una vez elegido el estándar interno se realiza la medida de difusión tanto de éste como de la muestra de manera conjunta en el mismo experimento obteniéndose el valor de D_t tanto del estándar interno como el de la muestra. El uso de un estándar interno simplifica la determinación del radio hidrodinámico de la muestra, ya que ambos se encuentran a la misma temperatura y viscosidad, de forma que el cociente entre el valor del coeficiente de difusión del estándar (D_t^{st}) y de la muestra (D_t^{sa}) no se ven afectados por estos parámetros^[125,126].

Así,

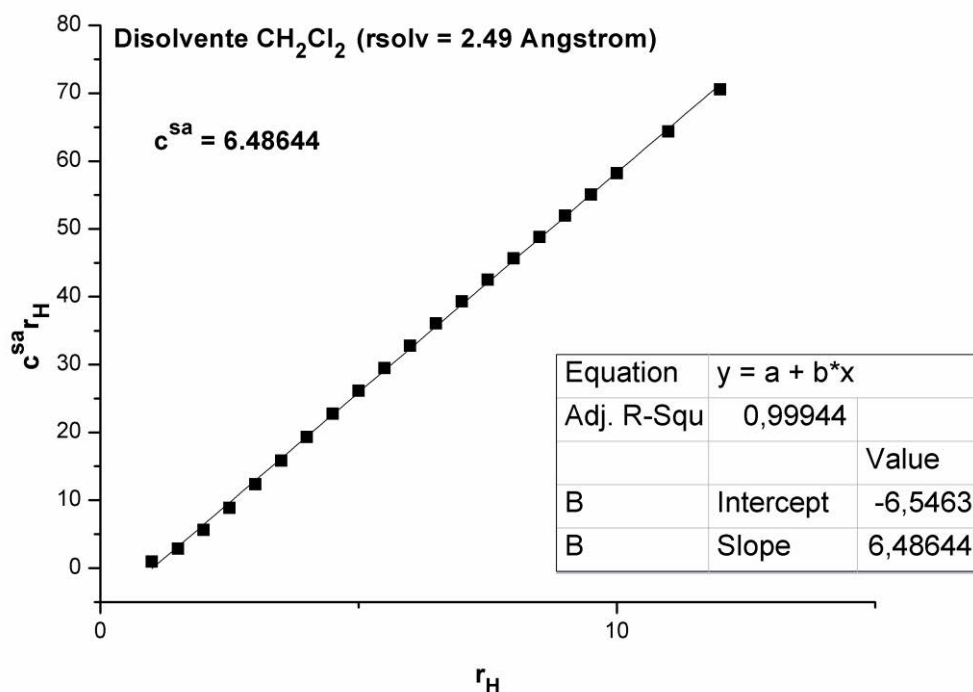
$$\frac{D_t^{\text{sa}}}{D_t^{\text{st}}} = \frac{c^{\text{st}}r_H^{\text{st}}}{c^{\text{sa}}r_H^{\text{sa}}}$$

Donde D_t^{sa} y D_t^{st} son los coeficientes de difusión de la muestra y del estándar interno respectivamente, c_t^{st} y c_t^{sa} son el factor de corrección para el estándar interno y la muestra y r_H^{st} y r_H^{sa} son los valores del radio hidrodinámico para el estándar interno y para la muestra respectivamente^[127,128].

El valor de c_t^{st} (valor c para el estándar interno, es decir, para el disolvente) se calcula a partir de la ecuación $c = \frac{6}{1+0.695\left(\frac{r_{solv}}{r_H}\right)^{2.234}}$ pero en el caso de que el disolvente empleado sea un disolvente aprótico, el radio hidrodinámico del disolvente r_{solv} y del estándar r_H son muy similares entre sí, por lo que su cociente puede aproximarse a la unidad y el valor de c_t^{st} resultante es de 3.54. Para calcular c_t^{sa} se emplea la siguiente igualdad.

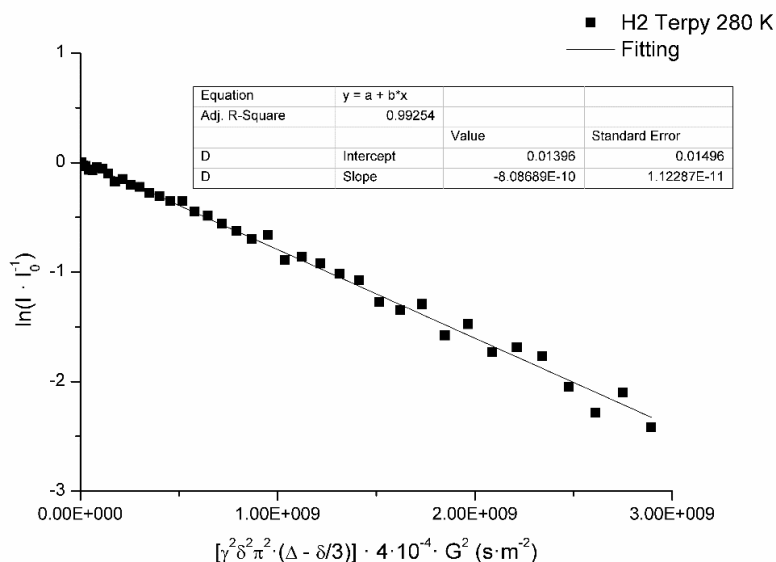
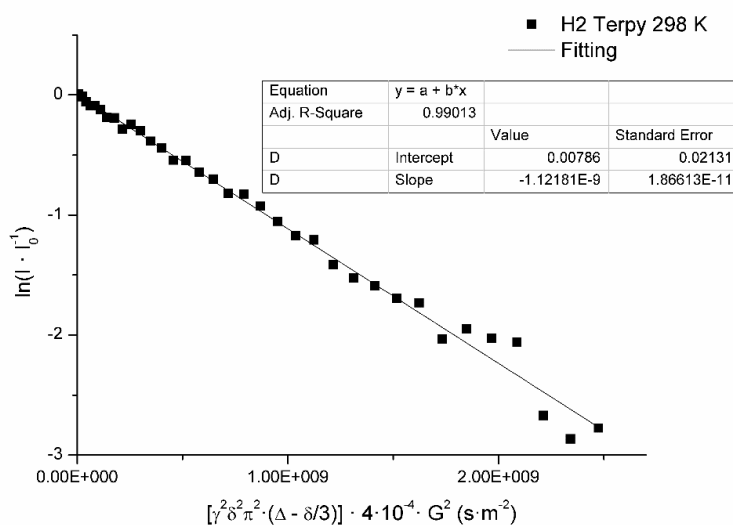
$$c^{sa}r_H^{sa} = \frac{6}{1 + 0.695 \left(\frac{r_{solv}}{r_H^{sa}}\right)^{2.234}} r_H^{sa}$$

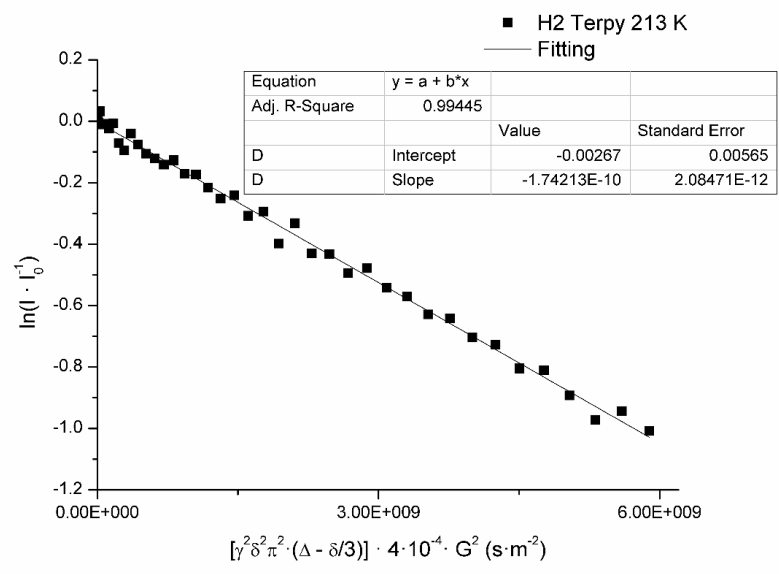
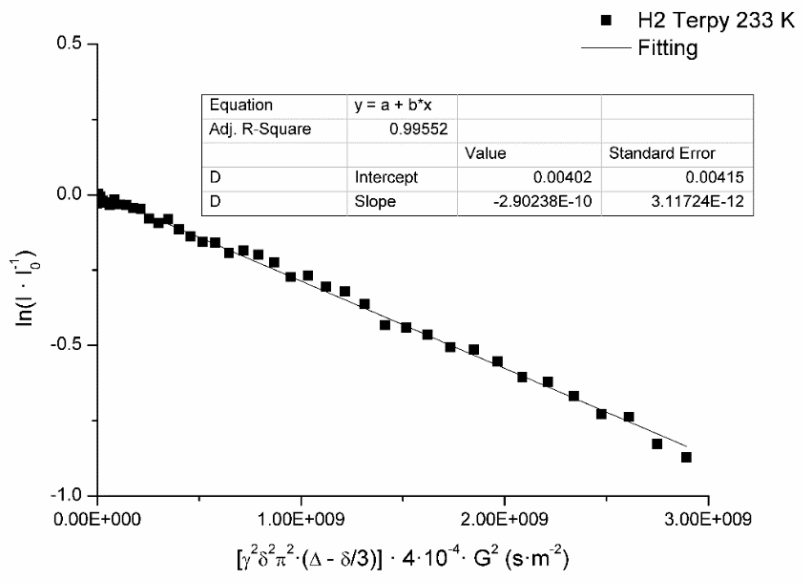
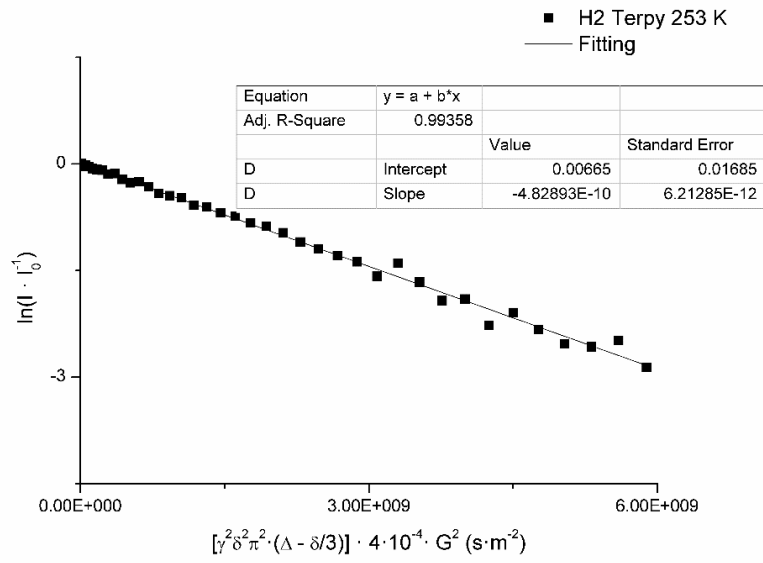
Esta igualdad representa también la ecuación de una recta $y = c^{sa}x$ a partir de cuya pendiente puede obtenerse el valor de c^{sa} . En este caso, si se trata de un disolvente aprótico, el radio hidrodinámico del disolvente r_{solv} puede aproximarse al radio de van der Waals. A continuación, se muestra la representación gráfica de cuya pendiente se obtiene el valor de c^{sa} al emplear CH_2Cl_2 como disolvente.



Los experimentos de ^1H RMN PSGE se llevaron a cabo con una disolución del complejo **4** en CD_2Cl_2 a una concentración de 1 mM, dichos experimentos se realizaron a diferentes temperaturas 298, 280, 253, 233 y 213 K. Con los datos obtenidos a través de dichos experimentos es posible calcular el coeficiente de difusión tanto de la muestra (D_t^{sa})

como del estándar interno (D_t^{st}). Para calcular D_t^{sa} se ha utilizado la señal correspondiente al protón H2 del ligando terpiridina que aparece a 7.47 ppm a 298 K y se va desplazando hasta 7.20 pmm a 213 K. Para el cálculo de D_t^{st} se emplea la señal correspondiente al diclorometano no deuterado presente en el disolvente deuterado. Seguidamente se muestran las representaciones graficas de cuyas pendientes se obtienen los valores de D_t^{sa} a diferentes temperaturas.





5. Estudio del tamaño molecular en disolución mediante Conductividad

Las medidas de conductividad molar se llevaron a cabo utilizando un conductímetro CRISON BASIC 30. Se prepararon diferentes disoluciones del complejo **4** en acetonitrilo en el rango de $2 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-4}$ M. Todas las medidas se llevaron a cabo a 298 K y a 293, 288, 283, 280, 273 y 263 K.

La temperatura afecta en gran medida la conductividad de una disolución. De ahí la necesidad de compensarla y así poder comparar medidas efectuadas a diferentes temperaturas. La compensación de la temperatura consiste en calcular el valor de la conductividad que tendría una muestra a una temperatura llamada temperatura de referencia (TR). Para ello, es necesario conocer la temperatura de la muestra, que se introduce al equipo de manera manual y la temperatura de referencia que normalmente es de 20 ó 25 °C. El BASIC 30 permite seleccionar una de las dos. El coeficiente de temperatura expresa la variación de conductividad experimentada por una disolución al variar su temperatura 1 °C. El modelo BASIC 30 mide la conductividad aplicando un coeficiente de temperatura fijo de 2%/°C, que es el valor estándar utilizado en la medida de aguas.

6. Detalles computacionales

Todos los cálculos se han llevado a cabo empleando el paquete de programas Gaussian09^[207] o el programa TURBOMOLE^[208]. Las geometrías de los modelos moleculares se han obtenido a partir de las estructuras cristalinas determinadas mediante difracción de rayos X. Para los cálculos realizados con Gaussian09 se han empleado los siguientes conjuntos de base: para los metales se han empleado los potenciales de núcleo efectivo 19-VE de Stuttgart^[209] y sus correspondientes conjuntos de base aumentados con 2 funciones de polarización f ^[210]. El resto de átomos han sido tratados con los conjuntos de base SVP^[211].

Por su parte, para los cálculos realizados con TURBOMOLE se han empleado los conjuntos de base SVP para todos los átomos.

Todos los cálculos se han llevado a cabo empleando el nivel de cálculo DFT con el funcional M06-2X^[212] (Gaussian09) o B3-LYP^[213] (TUBOMOLE).

Para llevar a cabo el análisis de población se ha empleado el programa GaussSum^[214].

7. Ensayos biológicos

7.1. Medidas de citotoxicidad

Los pasos previos a la técnica MTT/ Cristal violeta son:

- 1) Crecimiento celular en el medio de cultivo.
- 2) Contar las células del cultivo.
- 3) Siembra de las células en placas “multi-well” de cultivo.
- 4) Adición de los complejos en estudio.
- 5) Técnica MTT/Cristal violeta.

Todos estos procesos se realizan en condiciones estrictamente estériles.

Cultivos celulares empleados y medio de cultivo necesario para cada tipo de célula:

- **A-549** (cáncer de pulmón): medio de cultivo DMEM + 5% de suero fetal bovino, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 2mM L-glutamina, 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ estreptomycin y antibióticos.
- **HeLa** (cáncer cérvico uterino medio de cultivo DMEM + 5% de suero fetal bovino, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 2mM L-glutamina, 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ estreptomycin y antibióticos.
- **Jurkat** (leucemia, linfocitos T): medio de cultivo RPMI + 5% de suero fetal bovino, L-glutamina 2 mM y antibióticos.
- **Linfocitos T** (sanos): medio de cultivo RPMI + 5% de suero fetal bovino, 2 mM L-glutamina y antibióticos.
- **MDA-MB-231** (cáncer de mama independiente de estrógenos): medio de cultivo DMEM + 10% de suero fetal bovino, 50 mg L-1 sulfato de gentamicina.
- **MCF-7** (cáncer de mama dependiente de estrógenos): medio de cultivo DMEM + 10% de suero fetal bovino, 50 mg L-1 sulfato de gentamicina.

- **HT-29** (carcinoma de colon): medio de cultivo DMEM + 10% de suero fetal bovino, 50 mg L⁻¹ sulfato de gentamicina.

MTT:

Las células se cultivaron a 3×10^4 células/mL (Jurkat y Linfocitos T sanos) y 1×10^4 células/mL (A-549 y HeLa) en placas de 96 pocillos, con 4 réplicas por concentración, para 5 concentraciones diferentes de los compuestos. El cultivo se incubó durante 24 horas a 37 °C. Después, se añadieron 10 µL de MTT ($5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) a cada pocillo. Las placas volvieron a incubarse durante 2 horas a 37 C, esta vez en presencia del MTT. Los cristales de azul formazán generados se disolvieron eliminando el medio de cultivo y añadiendo a cada pocillo 100 µL DMSO. Por último, se midió la absorbancia de los pocillos a 550 nm con un lector de placas UV-Visible ELISA. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de 3 experimentos independientes.

Cristal Violeta:

Las células se cultivaron a 1×10^4 células/mL (MCF-7), 5×10^3 (MDA-MB-231) y 2850 células/mL (HT-29) en placas de 96 pocillos, con 6 réplicas por concentración, para 5 concentraciones diferentes de los complejos. El cultivo se incubó a 37 °C durante 72 h (HT-29) y 96 h (MCF-7 y MDA-MB-231). Finalmente, se determinó la viabilidad celular por tinción con cristal violeta (0.02 M) el tinte sobrante se eliminó lavando con agua tres veces. El cristal violeta adherido a las células viables se disolvió en etanol al 70%. Por último, se midió la absorbancia de los pocillos a 570 nm con un lector de placas Flashscan AnalytikJena AG. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de 3 experimentos independientes.

7.2. Estudios de interacción de los complejos con ADN

Se disuelve el ADN timo de ternera en buffer Tris–HCl (Tris 10 mM + HCl 1M hasta pH = 7.4) a una concentración de 1mg/mL. La concentración de la disolución de ADN preparada se mide por espectroscopia de absorción UV–vis. En una cubeta de cuarzo se añaden 1950 mL de buffer y 50mL de la disolución de ADN y se registra el espectro de absorción. Es posible calcular la concentración de ADN en la disolución usando la ley de Lambert–Beer. $A = \varepsilon \cdot c \cdot l$, y teniendo en cuenta el factor de dilución se obtiene la siguiente ecuación:

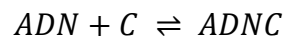
$$c_{ADN} = \frac{A_{\lambda 260}}{6600 M^{-1}} \cdot \frac{2000 \mu L}{50 \mu L}$$

Donde $\varepsilon = 6600 M^{-1}$ a $\lambda = 260$ nm en tampón Tris–HCl.

También, es importante comprobar el ratio ADN/proteínas presente en la muestra, para ello se calcula la relación $A_{\lambda 260}/A_{\lambda 280}$ el valor obtenido tiene que encontrarse dentro del rango de 1.8–1.9.

Una vez determinada la concentración de ADN ya se puede proceder al estudio de interacción ADN–complejo. Para ello, se añade en una cubeta de cuarzo el tampón y el complejo disuelto en DMSO (concentración final del complejo 20 μM), a la cubeta de referencia se añade el tampón y la misma cantidad de DMSO y se registra el espectro de emisión del complejo de estudio. Posteriormente, se procede a adicionar alícuotas fijas de una disolución de ADN de concentración conocida a ambas celdas (muestra y blanco), observándose si el espectro sufre alguna variación en la forma y/o en la intensidad de las bandas debido a la presencia de ADN.

Para el cálculo de la constante de equilibrio se considera la siguiente reacción entre el ADN y el complejo de estudio C^[159].



Por lo que, teniendo en cuenta la siguiente ecuación se puede determinar el valor de K_b :

$$\frac{[DNA]}{(\varepsilon_a - \varepsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)}$$

Donde: $\varepsilon_a = A_{\text{observada}}/[Complejo]$; ε_f = absortividad molar del complejo libre; ε_b = absortividad molar del complejo enlazado; K_b = constante de equilibrio. Representando $[ADN]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ frente a $[ADN]$ se obtiene una recta donde el valor de K_b es igual a pendiente/ordenada en el origen.

7.3. Estudios muerte celular: Citometría de flujo

La muerte celular por apoptosis se cuantifico midiendo la externalización de la fosfatidilserina en las líneas celulares Jurkat, Jurkat shBak y Jurkat + z-VAD (50 μM). Las

células fueron incubadas durante 24 h en presencia de diferentes concentraciones de compuesto. Posteriormente fueron tripsinizadas e incubadas a 37 °C durante 15 minutos en tampón ABB (NaCl 140 mM, CaCl₂ 2.5 mM, Hepes / NaOH 10 mM, pH 7.4) que contiene 0,5 mg/ mL de anexina-V DY-634. Finalmente, las células se diluyeron en 0,5 ml de ABB y se analizaron por citometría de flujo (FACScan, BD Biosciences).

7.4. Estudios de inhibición enzimática

Para determinar la inhibición de TrxR por los compuestos se usó TrxR de hígado de rata disponible comercialmente (Sigma Aldrich). El ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Sigma hoja de información del producto 07M4112V). Inicialmente, la disolución de TrxR se preparó a una concentración de 2 u/mL en tampón PBS a PH = 7.0. Se añadieron 25 µL de esta disolución junto con 25 µL de los complejos en PBS/DMF <1% o en ausencia de compuesto (control) en una placa de 96 pocillos y se se incubaron durante 75 minutos a 37 ° C con agitación moderada. Posteriormente se añadió a cada pocillo 225 µL de mezcla de reacción (10 ml de mezcla de reacción contienen 1,0 ml PBS 1,0 M, pH = 7.0, 0.20 mL de disolución EDTA 500 mM pH 7.5, 0.80 ml de 63 mM DTNB en etanol, 0.10 ml de 20 mg / mL de albúmina de suero bovino, 0,05 ml de NADPH 48 mM y 7,85 mL de agua). La formación de 5-tionitrobenzol se monitorizo en un lector de microplacas (Flashscan, AnalytikJena AG) a 405 nm donde se realizaron 10 medidas a intervalos de 35 segundos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado una nueva ruta sintética a través de la cual es posible la síntesis de nuevos complejos heterometálicos donde el ordenamiento metálico está dirigido y no se respeta la ley de Coulomb. En este sentido, hemos dado un paso más en el diseño de nuevos materiales luminiscentes, puesto que el control de las interacciones metalofílicas proporciona el control sobre la emisión que presentan los complejos pudiendo así modular sus propiedades ópticas.

2) En cuanto a la influencia del uso de diferentes ligandos perhalofenilo se ha observado que la diferente basicidad que presentan es un factor clave. Así, cuando se emplea como ligando C_6F_5 la menor basicidad que presenta el anión aurato (menor capacidad dadora) favorece una estabilización adicional de los centros de Au(I) a través de interacciones aurofílicas. En los casos en los que se emplea $C_6F_3Cl_2$ se observa una tendencia muy similar a la observada para C_6F_5 . En cambio, cuando se utiliza C_6Cl_5 la mayor basicidad junto con el impedimento estérico impide la formación de interacciones aurofílicas.

3) Las diferentes interacciones metalofílicas parecen estar directamente relacionadas con las propiedades ópticas que presentan los derivados sintetizados, tal como evidencian los cálculos teóricos DFT y TD-DFT llevados a cabo. Las transiciones responsables de la emisión fosforescente tienen su origen en una transferencia de carga del metal (fragmento aniónico $[AuR_2]^-$) al ligando (4'-X-terpy) de carácter triplete $^3(MLCT)$.

4) El uso de los diferentes ligandos terpiridina también es un factor clave en los procesos de emisión, dado que los orbitales no ocupados de más baja energía están centrados en el ligando 4'-X-terpy. Por ello, el uso de sustituyentes con capacidad dadora o aceptora producen cambios en la estructura electrónica del ligando terpy lo que tiene una consecuencia directa en la energía de emisión.

5) Se ha observado que la temperatura es un factor clave a tener en cuenta en el diseño de nuevas rutas sintéticas en las que el ordenamiento de los metales está predeterminado. La disminución de la temperatura provoca procesos de agregación de la especie $[Ag(terpy)]_n^{n+}$ formando cadenas extendidas de plata con menor impedimento estérico que el obtenido en el dímero $[Ag(terpy)]_2^{2+}$, permitiendo así a las unidades

aniónicas $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]^-$ romper los oligómeros de plata en el proceso de cristalización. Esto se traduce en un nuevo ordenamiento metálico y, por lo tanto, en diferentes propiedades fotofísicas.

6) La síntesis de complejos de Au(I) y Cu(I) con ligandos derivados de terpiridina y ligandos auxiliares de tipo fosfina dio lugar a un grupo de derivados que no resultaron ser suficientemente estables en disolución para su empleo como anticancerígenos.

7) Los derivados de plata sintetizados han dado resultados muy prometedores como potenciales anticancerígenos, distinguiéndose diferentes comportamientos según el ligando auxiliar utilizado. La presencia de PPh_3 favorece una mayor citotoxicidad, pero nada de selectividad. En cambio, el uso de PMe_3 genera mayor selectividad, llegando incluso en el caso del compuesto $[\text{Ag}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{tetra-2piridinilpirazina})][\text{BF}_4]_2$ (**28**) a ser selectivo para HeLa.

8) Se ha estudiado como interaccionan los compuestos con el ADN, siendo esta interacción uno de los posibles mecanismos de acción de los derivados de plata sintetizados, puesto que parece que existe una relación entre la citotoxicidad y el valor de la constante de interacción ADN-Complejo.

9) Se han obtenido nuevos complejos que son capaces de inducir la muerte celular por un mecanismo regulado como es la apoptosis.

10) El uso del ligando 4'- PPh_2 -terpy ha permitido la estabilización de los complejos de Au(I) y Cu(I) permitiendo así el estudio de sus propiedades biológicas. Todos los complejos sintetizados han dado resultados muy prometedores como potenciales anticancerígenos, con valores de IC_{50} menores de $0.5 \mu\text{M}$ en todos los casos.

11) Los complejos de Ag(I) y Cu(I) presentan un comportamiento muy similar. Así, tanto en los resultados de citotoxicidad como en el estudio de interacción con el ADN, no se observan diferencias significativas entre el uso de las diferentes fosfinas y los distintos centros metálicos. Lo que podría ser indicativo de que todos los complejos presentan un mecanismo de acción similar.

12) Los derivados de Au(I) también muestran valores de IC_{50} muy similares en todos los casos. Sin embargo, se observan diferencias en cuanto a los estudios de interacción con ADN y de inhibición enzimática. Así, que tanto el ADN con la TrxR son dianas biológicas importantes en cuanto al mecanismo que presentan estos derivados. Los

complejos que provocan mayor inhibición enzimática presentan menor interacción con el ADN y viceversa, compensando así la citotoxicidad que presentan estos derivados.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- [1] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Química inorgánica avanzada*, Ed. Lumisa, **1986**, Química de los elementos de transición, 963–993
- [2] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Química inorgánica avanzada*, Ed. Lumisa, **1986**, Química de los elementos de transición, 1161–1179.
- [3] C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Química inorgánica*, ed. Pearson Educación S. A., **2006**, Química de los metales del bloque d: metales de la segunda y tercera fila, 689–694.
- [4] a) P. Pykkö, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281. b) N. Bartlett, *Gold Bull.* **1998**, *31*, 22–25.
- [5] P. Pykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573–3512.
- [6] P. Pykkö, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, *218*, 133–138.
- [7] F. Scherbaum, A. Grohmann, B. Huber, C. Krüger and H. Schmidbaur, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1544–1546.
- [8] H. Schmidbaur, W. Graf and G. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 417–419.
- [9] H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3–10.
- [10] J. M. López-de-Luzuriaga; M. Monge, M. E. Olmos, D. Pascual, M. Rodríguez-Castillo, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6910–6921.
- [11] E. J. Fernández; M. C. Gimeno, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, P. Pykkö, D. Sundholm, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7287–7293.
- [12] T. Lasanta, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, D. Pascual. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4754–4766.
- [13] A. J. Blake, R. Donamaria, E. J. Fernández; T. Lasanta, V. Lippolis, J. M. López-de-Luzuriaga, E. Manso, M. Monge, M. E. Olmos. *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 11559–11570.

- [14] R. Echeverría, J. M. López-De-Luzuriaga, M. Monge, S. Moreno, M. E. Olmos. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 10523–10534.
- [15] R. Peloso, E. Carmona. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *355*, 116–132.
- [16] S. J. Tan, Y. K. Yan, P. Peng Foo Lee, K. Hwa Lim., *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 1591–1608
- [17] V. Wing-Wah Yam, V. Ka-Man Au, S. Yu-Lut Leung. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7589–7728.
- [18] G. Schwarzenbach, *Helvetica Chimica Acta*, **1952**, 2344–2359.
- [19] E. C. Constable, *Advances in Inorganic Chemistry*, **1986**, *30*, 69–121
- [20] E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Cattalinia, D. Phillipsb. *New J. Chem.*, **1998**, Pages 193–200.
- [21] S. Encinas, L. Flamigni, F. Barigelletti, E. C. Constable, C. E. Housecroft, E. R. Schofield, E. Figgemeier, D. Fenske, M. Neuburger, J. G. Vos, M. Zehnder. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 137–150.
- [22] E. C. Constable, C. E. Housecroft. *Coordination Chemistry Reviews*, **2017**, *350*, 84–104.
- [23] A. Winter, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *ChemCatChem.* **2011**, *3*, 1384–1406.
- [24] A. Winter, M. D. Hager, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 5728–5748.
- [25] H. Padhy, D. Sahu, I.-H. Chiang, D. Patra, D. Kekuda, C.-W. Chu, H.-C. Lin, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 1196–1205.
- [26] A. Winter, M. Gottschaldt, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 158–175.
- [27] K. Tummalapalli, C. S. Vasavi, P. Munusami, M. Pathaka, M. M Balamurali. *Int. J. Bio. Macromolecules.* **2017**, *95*, 1254–1266.
- [28] M. Baskin, N. Fridman, M. Kosaa, G. Maayan. *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 15330–15339.

- [29] M. Al-Anber, B. Walfort, S. Vatsadze, Heinrich Lang. *Inor. Chem. Comm.*, **2004**, 7, 799–802.
- [30] E. W. ainscough, A. M. Brodie, S. L. Ingham, J. M. Waters. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1994, 215–220.
- [31] J. E. Angudo, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 341–347.
- [32] N. S. Murray, S. Keller, E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger A. Prescimone. *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 7626–7633.
- [33] A.N. Khlobystov, A.J. Blake, N.R. Champness, D.A. Lemenovskii, A.G. Majouga, N.V. Zyk, M. Schroder, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 222, 155–192.
- [34] C. Piguet, M. Borkovec, J. Hamacek, K. Zeckert, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 705–726.
- [35] M.J. Hannon, L.J. Childs, *Supram. Chem.* **2004**, 16, 7–22.
- [36] M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3457–3497.
- [37] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005–2062.
- [38] J.W. Rigoli, C.D. Weatherly, B.T. Vo, S. Neale, A.R. Meis, J.M. Schomaker, *Org. Lett.* **2013**, 15, 290–293.
- [39] L. Hou, D. Li, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 128–130.
- [40] M. A. Fik, A. Gorczynski, M. Kubicki, Z. Hnatejko, A. Fedoruk-Wyszomirska, E. Wyszko, M. Giel-Pietraszuk, V. Patroniak. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 86, 456–468.
- [41] S. Shillong, J.D. Kildea, W.C. Patalinghug, B.W. Skelton, A.H. White, *Aust. J. Chem.*, **1994**, 47, 1545–1551.
- [42] A. Bocian, D. Brykczynska, M. Kubicki, Z. Hnatejko, M. Walesa-Chorab, A. Gorczynski, V. Patroniak. *Polyhedron*, **2019**, 157, 249–261.
- [43] R. Corbo, M. Albayer, N. B. Hall, J. L. Dutton. *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 4228–4235.

- [44] H-Q. Liu, T-C. Cheung, S-M. Peng, C-M. Che. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1787–1788.
- [45] H. Schmidbaur, Ed., *Gold—Progress in Chemistry, Biochemistry and Technology*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, **1999**.
- [46] Ch. Elschenbroich, A. Salzer. *Organometallics. A Concise Introduction*, Wiley-VCH, **1992**.
- [47] M. C. Gimeno, J. M. López-de-Luzuriaga, E. Manso, M. Monge, M. Elena Olmos, M. Rodríguez-Castillo, M. T. Tena, D. P. Day, E. J. Lawrence, G. G. Wildgoose. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 10667–10677.
- [48] J. E. Aguado, M. J. Calhorda, M. C. Gimeno, A. Laguna. *Chem. Commun.*, **2005**, 3355–3356.
- [49] E. J. Fernández, A. Laguna, M.E. Olmos, *Advances in Organometallic Chemistry*, **2005**, *52*, 77–141.
- [50] E. J. Fernández, A. Laguna, J.M. López-de-Luzuriaga, *Coord. Chem. Reviews*, **2005**, *249*, 1423–1433.
- [51] E. J. Fernández, A. Laguna, and J.M. López-de-Luzuriaga, *Dalton Trans.*, **2007**, 1969–1981.
- [52] E. J. Fernández, A. Laguna, and M.E. Olmos, *Coord. Chem. Reviews*, **2007**, *252*, 1630–1667.
- [53] L. Magnko, M. Schweizer, G. Rauhut, M. Schütz, H. Stoll, H-J. Werner, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, *4*, 1006–1013.
- [54] K. Moss, R. Parish, A. Laguna, M. Laguna, R. Usón, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1983**, 2071–2074.
- [55] E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Pérez, A. Laguna, A. A. Mohamed, J. P. Fackler Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*(8), 2022–2023.
- [56] E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Pérez, A. Laguna, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*(21), 5942–5943.
- [57] E. J. Fernández, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Pérez, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*(5), 1056–1063.

- [58] E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Montiel, M. E. Olmos, J. Pérez, A. Laguna, F. Mendizábal, A. A. Mohamed, J. P. Fackler Jr., *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 3573–3581.
- [59] E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Pérez, A. Laguna, M. C. Lagunas, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 6012–6018.
- [60] J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Quintana, M. Rodríguez-Castillo. *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 1501–1512.
- [61] P. Pyykkö, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 604–605.
- [62] P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4412–4456.
- [63] E. J. Fernández, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Montiel, M. E. Olmos, M. Rodríguez-Castillo, *Organometallics*, **2006**, *25*, 3639–3646.
- [64] E. J. Fernández, A. Laguna; J. M. López-de-Luzuriaga, M. E. Olmos, R. C. Puelles, *Z. Naturforsch.* **2009**, *64b*, 1500–1512.
- [65] E. J. Fernández, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Montiel, M. E. Olmos. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2953–2955.
- [66] J.M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, D. Pascual, T. Lasanta, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6795–6797.
- [67] E. J. Fernández, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Nema, M. E. Olmos, J. Pérez, C. Silvestru, *Chem. Commun.* **2007**, 571–573
- [68] R. Echeverría, J. M. López-De-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2022–2026.
- [69] E. J. Fernández, A. Laguna, J.M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Montiel, M. E. Olmos, M. Rodríguez-Castillo, *Dalton Trans.* **2009**, 7509–7518.
- [70] R. Donamaría, M. C. Gimeno, V. Lippolis, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 11299–11310.
- [71] E. J. Fernández, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, J. Pérez, M. E. Olmos, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1056–1063.
- [72] T. W. Hambley, *Dalton Trans.*, **2007**, 4929–4937.

- [73] B. Rosenberg, L. VanCamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385–386.
- [74] A. Karaküçük- Iyidogan, D. Tasdemir, E. Elçin Oruç-Emre, J. Balzarini. *Europ. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5616–5624.
- [75] A. Bindoli, M. Pia, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1692–1707.
- [76] R.A. Alderden, M.D. Hall, T.W. Hambley, *J. Chem. Ed.* **2006**, 83,728–734.
- [77] T.C. Karlenius, K.F. Tonissen, *Cancers*, **2010**, 2, 209–232.
- [78] B. Purushothaman, P. Arumugam, H. Ju, G. Kulsi, A. A. Suganya Samson, J. Myong Song, *Europ. J. Med. Chem.* **2018**, 156, 747–759.
- [79] J-J. Zhang, J. K. Muenzner, M. A. Abu el Maaty, B. Karge, R. Schobert, S. Wölfl, I. Ott, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 13161–13168.
- [80] I. Ott, R. Gust, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, 340, 117–126.
- [81] M. Frezza, S. Hindo, D. Chen, A. Davenport, S. Schmitt, D. Tomco, Q.P. Dou, *Curr. Pharm. Des.* **2018**, 16, 1813–1825.
- [82] L. Ortego, M. Meireles, C. Kasper, Antonio Laguna, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *J. Inor. Biochem.* **2016**, 156, 133–144.
- [83] A. V. Artemev, J. A. Eremina, E. V. Lider. O. V. Antonova, Elena V. Vorontsova, I. Y. Bagryanskaya. *Polyhedron*, **2017**, 138, 218–224.
- [84] A. Gutiérrez, L. Gracia-Fleta, I. Marzo, C. Cativiela, A. Laguna, M.C. Gimeno, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 17054–17066.
- [85] N. P. Farrell, *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, **1999**, 109–123.
- [86] R. V. Parish, S. M. Cottrill, *Gold Bull.*, **1987**, 20, 3-12.
- [87] K. Nomiya, S. Takahashi, R. Noguchi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, 4369–4376.
- [88] K. Nomiya, S. Takahashi, R. Noguchi, S. Nemoto, T. Takayama, M. Oda, *Inor. Chem.*, **2000**, 39, 3301–3311.

- [89] B. Coyle, M. McCann, K. Kavanagh, M. Devereux, V. McKee, N. Kayal, D. Egan, C. Deegan, G. J. Finn, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, *98*, 1361–1366.
- [90] T. M. Simon, D. H. Kunishima, G. J. Vibert, A. Lorber, *Cancer*, **1979**, *44*, 1965–1975.
- [91] J. C. Lima, L. Rodríguez, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2011**, *11*, 921–928
- [92] T. Zou, C. Tung Lum, C-N. Lok, J-J. Zhanga, C-M. Che, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8786–8801.
- [93] S. Gromer, L.D. Arscott, C.H. Williams, R.H. Schirmer, K. Becker, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 20096–20101.
- [94] I. Ott, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1670–1681.
- [95] X. Zhao, L. Zhou, M. S. Riaz Rajoka, L. Yan, C. Jiang, D. Shao, J. Zhu, J. Shi, Q. Huang, H. Yang, M. Jin., *Critical Reviews in Biotechnology*, **2017**, 1–19.
- [96] E. Movahedi, A. Reza Rezvani, *J. Molecular Structure*, **2018**, *1160*, 117–128.
- [97] X. Liang, S. Luan, Z. Yin, M. He, C. He, L. Yin, Y. Zou, Z. Yuan, L. Li, X. Song, C. Lv, W. Zhang, *Eur. J. Med Chem.*, **2018**, *157*, 62–80.
- [98] C. N. Banti, S. K. Hadjikakou. *Metallomics*, **2013**, *5*, 569–596.
- [99] K. Nomiya, S. Takahashi, R. Noguchi, S. Nemoto, T. Takayama, M. Oda, *Inorg. Chem.*, **2000**, *39*, 3301–3311.
- [100] K. Nomiya, H. Yokoyama, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, *12*, 2483–2490.
- [101] TNC. Wells, P. Scully, G. Paravicini, AEI. Proudfoot, MA. Payton, *Biochemistry*, **1995**, *34*, 7896–7903.
- [102] I. Chopra, M. Roberts, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **2001**, *65*, 232–260.
- [103] D. J. Dwyer, M. A. Kohanski, B. Hayate, J. J. Collins, *Mol. Syst. Biol.*, **2007**, *3*, 1–15.
- [104] M. A. Kohanski, D. J. Dwyer, B. Hayate, C. A. Lawrence, J. J. Collins, *Cell*, **2007**, *130*, 797–810.

- [105] A. Kaser, S. K. Rezoski, J. Schneider, D. I. Minkel, D. H. Petering, *J. Biol. Chem.*, **1985**, *260*, 13710–13718.
- [106] C. S. Devi, B. Thulasiram, R. R. Aerva, P. Nagababu., *J. Fluoresc.*, **2018**, *28*, 1195–1205.
- [107] PCA. Bruijninx, PJ. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 197–206.
- [108] M. Zaki, F. Arjmand, S. Tabassum, *Inor. Chim. Acta.*, **2016**, *444*, 1–22.
- [109] J.S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddu, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *284*, 329–350.
- [110] M. Howe-Grant, K. C. Wu, W. R. Bauer, S. J. Lippard, *Biochemistry*, 1976, *15*, 4339–4346.
- [111] G. Baum, E. C. Constable, D. Fenske, C. E. Housecroft, T. Kulke, *Chem. Commun.* **1998**, 2659–2660.
- [112] L. Dutta, D. W. Meek and D. H. Busch, *Inorg. Chem.*, **1970**, *9*, 1215–1226.
- [113] S. Blomeyer, M. Linnemannstçns, J. H. Nissen, J. Paulus, B. Neumann, H-G Stammler, N. W. Mitzel. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13259–13263.
- [114] E. J. Fernández, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, P. Pyykkö, N. Runeberg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 750–753.
- [115] N. J. Heaton, P. Bello, B. Herradon, A. del Campo, J. Jiménez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12371–12384.
- [116] J. M. López-de-Luzuriaga, *In Modern Supramolecular Gold Chemistry*; A. Laguna, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, 347–401.
- [117] E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, R. C. Puellas, A. Laguna, A. Mohamed, J. P. Fackler, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 8069–8076.
- [118] T. Lasanta, M. E. Olmos, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga and, P. Naumov, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 16358–16361.
- [119] J. X. Chen, W. H. Zhang, X. Y. Tang, Z. G. Ren, H. X. Li, Y. Zhang and, J. P. Lang, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 7671–7680.

- [120] J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Quintana and, M. Rodríguez-Castillo, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 3231–3238.
- [121] V. V. Sivchik, E. V. Grachova, A. S. Melnikov, S. N. Smirnov, A. Y. Ivanov, P. Hirva, S. P. Tunik and, I. O. Koshevoy, *Inorg. Chem.*, **2016**, 55, 3351–3363.
- [122] M. J. Hannon, C. L. Painting, E. A. Plummer, L. J. Childs, N. W. Alcock, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 2225–2238.
- [123] Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 520–554.
- [124] A. Macchioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 479–489.
- [125] D. Zuccaccia, A. Macchioni, *Organometallics*, **2005**, 24, 3476–3486.
- [126] E. J. Fernandez, C. Hardacre, A. Laguna, M. C. Lagunas, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Montiel, M. E. Olmos, R. C. Puelles, E. Sánchez-Forcada, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6222–6233.
- [127] A. Gierer, K. Wirtz, *Z. Naturforsch. A* **1953**, 8, 522–532.
- [128] A. Spagnol, K. Wirtz, *Z. Naturforsch. A* **1953**, 8, 532–538.
- [129] M. García-Mardones, S. Martín, I. Gascon, C. Lafuente. *J. Chem. Eng. Data.* **2014**, 59, 1564–1573.
- [130] M. Prego, E. Rilo, E. Carballo, C. Franjo, E. Jimenez, O. Cabeza, *J. Molecular Liquids*, **2003**, 83–91.
- [131] A. Adamski, M. A. Fik, M. Kubicki, Z. Hnatejko, D. Gurda, A. Fedoruk-Wyszomirska, E. Wyszko, D. Kruszka, Z. Dutkiewicz, V. Patroniak, *New J. Chem.*, **2016**, 40, 7943–7957.
- [132] P. Shi, Q. Jiang, Y. Zhao, Y. Zhang, J. Lin, L. Lin, J. Ding, Z. Guo, *J Biol Inorg Chem.*, **2006**, 11, 745–752.
- [133] A. Maron, K. Czerwińska, B. Machura, L. Raposo, C. Roma-Rodrigues, A. R. Fernandes, J. G. Małecki, A. Szlapa-Kula, S. Kulad, S. Krompiec, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 6444–6463.

- [134] K. Czerwińska, M. Golec, M. Skonieczna, J. Palion-Gazda, D. Zygadło, A. Szlapa-Kula, S. Krompiec, B. Machura, A. Szurko, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 3381–3392.
- [135] B. Hupp, C. Schiller, C. Lenczyk, M. Stanoppi, K. Edkins, A. Lorbach, A. Steffen, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 8996–9008.
- [136] S. Durini, G. A. Ardizzoia, B. Therrienc, S. Brenna, *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 3006–3014.
- [137] P. Smoleński, S. W. Jaros, C. Pettinari, G. Lupidi, L. Quassinti, M. Bramucci L. A. Vitali, D. Petrelli, A. Kochela, A. M. Kirillovd, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 6572–6581.
- [138] M.C. Alley, D.A. Scudiero, A. Monks, M. L. Hursey, M. J. Czerwinski, D. L. Fine, B. J. Abbott, J. G. Mayo, R. H. Shoemaker, M. R. Boyd, *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 589–601.
- [139] G. Eisenbrand, B. Pool-Zober, V. Baker, M. Balls, B. Blaauboer, A. Boobis, A. Carere, S. Kevekordes, J. C. Lhuguenot, R. Pieters, J. Kleiner, *Food Chem. Toxicol.*, **2002**, *40*, 193–236.
- [140] R. J. Riddell, R. H. Clothier, M. Balls, *Fd Chem. Toxic.*, **1986**, *24*, 469–471,
- [141] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55–63.
- [142] F. Denizot, R. Lang, *J. Immunol. Methods*, **1986**, *89*, 271–277.
- [143] C. Marzano, V. Gandin, M. Pellei, D. Colavito, G. Papini, G. G. Lobbia, E. del Giudice, M. Porchia, F. Tisato, C. Santini, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 798–808.
- [144] F. R. Keene, J. A. Smith, J. G. Collins, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 2021–2035.
- [145] F. Gago, *Methods*, **1998**, *14*, 277–292.
- [146] J. Feigon, W. A. Denny, W. Leupin, D. R. Kearns, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 450–465.
- [147] W. D. Wilson, Y-H, Wang, S. Kusuma, S. Chandrasekaran, D. W. Boykin, *Biophys. Chem.* **1986**, *24*, 101–109.
- [148] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2013**, *124*, 1–19.
- [149] B. S. P. Reddy, S. K. Sharma, J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 475–508.

- [150] A. Sischka, K. Toensing, R. Eckel, S. D. Wilking, N. Sewald, R. Ros, D. Anselmetti, *Biophys. J.* **2005**, *88*, 404–411.
- [151] B. Nguyen, D. Hamelberg, C. Bailly, P. Colson, J. Stanek, R. Brun, S. Neidle, W. D. Wilson, *Biophys. J.* **2004**, *86*, 1028–1041.
- [152] S. Eriksson, S. K. Kim, M. Kubista, B. Norden, *Biochemistry*, **1993**, *32*, 2987–2998.
- [153] F. Rosu, V. Gabelica, C. Houssier, E. De Pauw, *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30* (16), e82–e82.
- [154] A. L. Drobyshv, A. S. Zasedatelev, M. G. Yershov, A. D. Mirzabekov, *Nucleic Acids Res.*, **1999**, *27*, 4100–4105.
- [155] N. N. Degtyareva, B. D. Wallace, A. R. Bryant, K. M. Loo, J. T. Petty, *Biophys. J.*, **2007**, *92*, 959–965.
- [156] H. Diebler, F. Secco, M. Venturini, *Biophys. Chem.*, **1987**, *26*, 193–205.
- [157] J. M. Kelly, A. B. Tossi, D. J. McConnell, C. A. OhUigin, *Nucleic Acids Res.*, **1985**, *13*, 6017–6034.
- [158] H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2703–2707.
- [159] L. Shivakumar, K. Shivaprasad, H.D. Revanasiddappa, *Spectrochim. Acta.*, **2012**, 659–666.
- [160] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Haider, N.A. Shah, A. Shah, M.R. Khan, *Polyhedron*, **2012**, *40*, 19–31.
- [161] M. Sirajuddin, S. Ali, N.A. Shah, M.R. Khan, M.N. Tahir, *Spectrochim. Acta.*, **2012**, 134–142.
- [162] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, *J. Photochem Photobio B: Biology*, **2013**, *124*, 1–19.
- [163] F. Arjmand, A. Jamsheera, *Spectrochim. Acta*, **2011**, 45–51.
- [164] G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, *Adv. Inorg. Chem.* **1998**, *45*, 231–251.
- [165] D. Blasco, J.M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, M. Rodríguez-Castillo, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 7519–7526.

- [166] V. Amendola, R. Pilot, M. Frasconi, O. M. Maragò, M. A. Lati, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2017**, *29*, 203002.
- [167] D. J. McConkey, *Toxicol. Let.*, **1998**, *99*, 157–168.
- [168] E. Palacios, M.J. Miró, C. Boticario, *Anales de la Real Academia de Doctores de España*, **2011**, *15*, 2, 191–215.
- [169] R. C. Taylor, S. P. Cullen, S. J. Martin, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2008**, *9*, 231–241.
- [170] A. Vaculova, B. Zhivotovsky, *Methods in Enzymology*, **2008**, *442*, 157–181.
- [171] M. A. Lizarbe Iracheta, *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp)*, **2007**, *101*, 1–33.
- [172] S. Huerta, E. J. Goulet, S. Huerta-Yepez, E. H. Livingston, *J. Surgical Research*, **2007**, *139*, 143–156.
- [173] D. Wlodkowic, W. Telford, J. Skommerz, Z. Darzynkiewicz, *Meth. Cell Biol.* **2011**, *103*, 55–98.
- [174] N. López-Royuela, P. Pérez-Galán, P. Galán-Malo, V. J. Yuste, A. Anel, S. A. Susín, J. Naval, I. Marzo, *Biochemical Pharmacology*, **2010**, *79*, 1746–1758.
- [175] L. Vela, M. Contel, L. Palomera, G. Azaceta, I. Marzo, *J. Inor. Biochem.*, **2011**, *105*, 1306–1313.
- [176] V. Fernández-Moreira, C. Val-Campillo, I. Ospino, R. P. Herrera, I. Marzo, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 3098–3108.
- [177] R. Visbal, V. Fernández-Moreira, I. Marzo, A. Laguna M. C. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 15026–15033.
- [178] E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger, A. G. Schneider, B. Springler, M. Zehnder, *Inor. Chim. Acta*, **2000**, *300*, 49–55.
- [179] E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger, A. G. Schneider, B. Springler, M. Zehnder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 2427–2434.
- [180] L. Ortego, J. Gonzalo-Asensio, A. Laguna, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *J. Inor. Biochem.*, **2015**, *146*, 19–27.
- [181] P. W. Dean, J. Vittala, R. Srivastava, *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 2628–2633.

- [182] K. Saotome, H. Morita, M. Umeda, *Toxic. in Vitro*, **1989**, *3*, 317-321.
- [183] H. Itagaki, S. Haoino, S. Kato, T. Kobayashi, M. Umedx, *Toxic. in Vitro*, **1991**, *5*, 139–143.
- [184] S. Schäfer, I. Ott, R. Gust, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3034–3046.
- [185] I. Ott, K. Schmidt, B. Kircher, P. Schumacher, T. Wiglenda, R. Gust, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 622–629.
- [186] A. B. Miguel-Coello, M. Bardají, S. Coco, B. Donnio, B. Heinrich, P. Espinet, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 10893–10902.
- [187] R. Galassi, C. Simon Oumarou, A. Burini, A. Dolmella, D. Micozzi, S. Vincenzetic, S. Pucciarellic, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 3043–3056.
- [188] K. Chiba, K. Kawakami, K. Tohyama, *Toxicology in Vitro*, **1998**, *12*, 251–258.
- [189] C. Schmidt, L. Albrecht, S. Balasupramaniam, R. Misgeld, B. Karge, M. Brönstrup, A. Prokop, K. Baumann, S. Reichlb, I. Ott
- [190] K. Ghosha, P. Kumara, N. Tyagia, U. P. Singha, V. Aggarwala, M. C. Barat, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3770–3779.
- [191] K. Ghosh, P. Kumar, N. Ty, *Inor. Chimica Acta*, **2011**, *375*, 77–83.
- [192] J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182–1186.
- [193] J. Nordberg, E. S. Arner, *Free Radic. Biol. Med.* **2001**, *31*, 1287–1312.
- [194] A. Holmgren, *Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 237–271.
- [195] E. S. Arner, A. Holmgren, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 6102–6109.
- [196] S. Gromer, S. Urig, K. Becker, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 40–89.
- [197] T. C. Karlenius, K. F. Tonissen, *Cancers*, **2010**, *2*, 209–232.
- [198] G. M. Sheldrick, *SHELXL-97*, Program for Crystal Structure Refinement; University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [199] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

- [200] E. J. Fernández, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. Montiel, M. E. Olmos, J. Pérez, R. C. Puelles, J. C. A. Sáenz, *Dalton Trans.* **2005**, 1162–1164.
- [201] R. Usón, A. Laguna, J. Vicente, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *131*, 471–475.
- [202] J. Chambers, B. Eaves, D. Parker, R. Claxton, P. S. Ray, S. J. Slattery. *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, *359*, 2400–2406.
- [203] K. Angermaier, E. Zeller, H. Schmidbaur, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 371–376.
- [204] R. Uson, A. Laguna, *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 71–74.
- [205] F.A. Cotton, L.R. Falvello, R. Usón, J. Fornies, M. Tomás, J.M. Casas, I. Ara, *Inorg. Chem.*, **1987**, *26*, 1366–1370.
- [206] M. Bardaji, O. Crespo, A. Laguna, A.K. Fischer, *Inorg. Chim. Acta.*, **2000**, *304* 7–16.
- [207] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [208] R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kömel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165.
- [209] D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuß, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123–141.
- [210] P. Pyykkö, N. Runeberg, F. Mendizabal, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1451–1457.

- [211] a) A. Schäfer, H. Horn and R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 2571–2577. b) T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, **1994**, 100, 5829–5835.
- [212] Y. Zhao, D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.
- [213] a) A. D. Blacke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96, 215, b) A. D. Blacke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648, c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys Rev. Lett.*, **1998**, 37, 785
- [214] N. M. O’Boyle, A. L. Tenderholt, K. M. Langner, *J. Comput. Chem.* **2008**, 29, 839–845.